

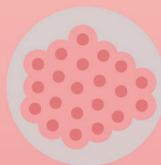
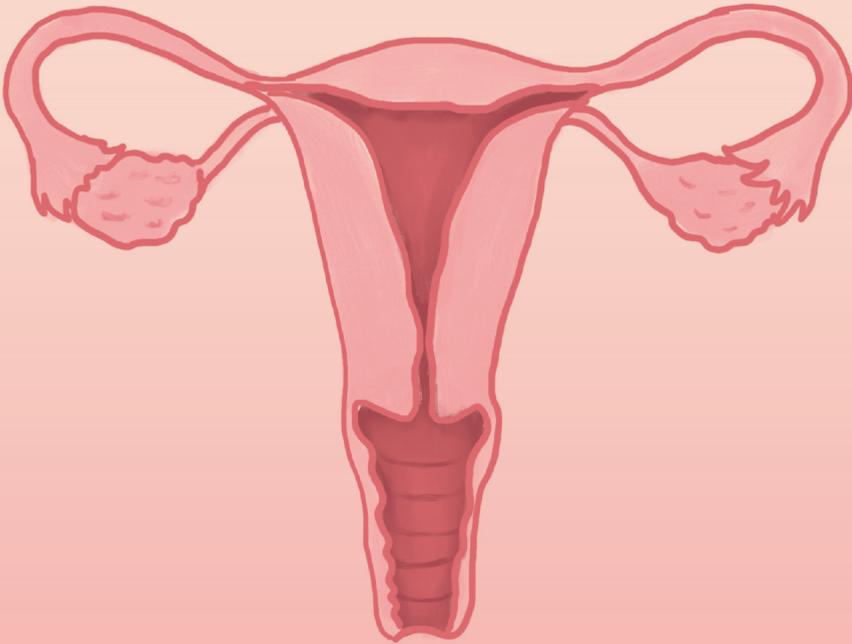
editorial
fontamara



VERDAD, BELLEZA, PROBIDAD

Tópicos de ginecología

Coordinador:
Jaime Paz Ávila



Tópicos de **ginecología**

Tópicos de ginecología / Jaime Paz Ávila, coordinador.—Cd. Victoria, Tamaulipas : Universidad Autónoma de Tamaulipas ; Ciudad de México : Editorial Fontamara , 2025.

144 págs. ; 17 x 23 cm.

I. Ginecología y otras especialidades médicas

LC: RG103 T6.7 2025

DEWEY: 618 MKC

Universidad Autónoma de Tamaulipas
Matamoros SN, Zona Centro
Ciudad Victoria, Tamaulipas C.P. 87000
D. R. © 2025

Consejo de Publicaciones UAT
Centro Universitario Victoria
Centro de Gestión del Conocimiento. Segundo Piso
Ciudad Victoria, Tamaulipas, México. C.P. 87149
Tel. (52) 834 3181-800 • extensión: 2905
cpublicaciones@uat.edu.mx • www.uat.edu.mx • https://libros.uat.edu.mx/

Libro aprobado por el Consejo de Publicaciones UAT
ISBN UAT: 978-607-8888-90-0

Editorial Fontamara, S.A. de C.V.
Av. Hidalgo No. 47-B, Colonia Del Carmen
Alcaldía de Coyoacán, 04100, CDMX, México
Tels. 555659-7117 y 555659-7978
contacto@fontamara.com.mx • coedicion@fontamara.com.mx • www.fontamara.com.mx
ISBN Fontamara: 978-968-9729-00-6

Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra incluido el diseño tipográfico y de portada, sea cual fuera el medio, electrónico o mecánico, sin el consentimiento del Consejo de Publicaciones UAT.

Libro digital

Esta obra y sus capítulos fueron sometidos a una revisión de pares a doble ciego, la cual fue realizada por especialistas pertenecientes al Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores. Asimismo, fueron aprobados para su publicación por el Consejo de Publicaciones de la Universidad Autónoma de Tamaulipas y el Comité Interno de la editorial Fontamara.

editorial
fontamara



Tópicos de ginecología

Coordinador:
Jaime Paz Ávila





MVZ MC Dámaso Leonardo Anaya Alvarado
PRESIDENTE

Dr. Fernando Leal Ríos
VICEPRESIDENTE

Dra. Dora María Lladó Lárraga
SECRETARIA TÉCNICA

Mtro. Eduardo García Fuentes
VOCAL

Dra. Rosa Issel Acosta González
VOCAL

CP Jesús Francisco Castillo Cedillo
VOCAL

MVZ Rogelio de Jesús Ramírez Flores
VOCAL

Comité Editorial del Consejo de Publicaciones de la Universidad Autónoma de Tamaulipas

Dra. Lourdes Arizpe Slogher • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Amalio Blanco** • Universidad Autónoma de Madrid, España | **Dra. Rosalba Casas Guerrero** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Francisco Díaz Bretones** • Universidad de Granada, España | **Dr. Rolando Díaz Lowing** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Manuel Fernández Ríos** • Universidad Autónoma de Madrid, España | **Dr. Manuel Fernández Navarro** • Universidad Autónoma Metropolitana, México | **Dra. Juana Juárez Romero** • Universidad Autónoma Metropolitana, México | **Dr. Manuel Marín Sánchez** • Universidad de Sevilla, España | **Dr. Cervando Martínez** • University of Texas at San Antonio, E.U.A. | **Dr. Darío Páez** • Universidad del País Vasco, España | **Dra. María Cristina Puga Espinosa** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. Luis Arturo Rivas Tovar** • Instituto Politécnico Nacional, México | **Dr. Aroldo Rodríguez** • University of California at Fresno, E.U.A. | **Dr. José Manuel Valenzuela Arce** • Colegio de la Frontera Norte, México | **Dra. Margarita Velázquez Gutiérrez** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dr. José Manuel Sabucedo Cameselle** • Universidad de Santiago de Compostela, España | **Dr. Alessandro Soares da Silva** • Universidad de São Paulo, Brasil | **Dr. Akexandre Dorna** • Universidad de CAEN, Francia | **Dr. Ismael Vidales Delgado** • Universidad Regiomontana, México | **Dr. José Francisco Zúñiga García** • Universidad de Granada, España | **Dr. Bernardo Jiménez** • Universidad de Guadalajara, México | **Dr. Juan Enrique Marciano Medina** • Universidad de Puerto Rico-Humacao | **Dra. Ursula Oswald** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Arq. Carlos Mario Yori** • Universidad Nacional de Colombia | **Arq. Walter Debenedetti** • Universidad de Patrimonio, Colonia, Uruguay | **Dr. Andrés Piqueras** • Universitat Jaume I, Valencia, España | **Dra. Yolanda Troyano Rodríguez** • Universidad de Sevilla, España | **Dra. María Lucero Guzmán Jiménez** • Universidad Nacional Autónoma de México | **Dra. Patricia González Aldea** • Universidad Carlos III de Madrid, España | **Dr. Marcelo Urra** • Revista Latinoamericana de Psicología Social | **Dr. Rubén Ardila** • Universidad Nacional de Colombia | **Dr. Jorge Gissi** • Pontificia Universidad Católica de Chile | **Dr. Julio F. Villegas †** • Universidad Diego Portales, Chile | **Ángel Bonifaz Ezeta †** • Universidad Nacional Autónoma de México

Índice

Capítulo 1 Eje hipotálamo-hipófisis-ovario, ciclo ovárico, ciclo endometrial <i>Jaime Paz Ávila, Raúl de León Escobedo, Hannia Paulina Rosas Anaya y Vicente Panameño Cruz</i>	9
Capítulo 2 Fundamentos de la infertilidad: <i>definiciones, causas y factores</i> <i>Jaime Paz Ávila, José Eugenio Guerra Cárdenas, Josefina Altamira García y Lizandro Guzmán Rico</i>	33
Capítulo 3 Evaluación y tratamientos de la infertilidad: <i>estrategias diagnósticas y terapéuticas</i> <i>Jaime Paz Ávila, Francisco Vázquez Nava, Brian González Pérez, y Hannia Paulina Rosas Anaya</i>	51
Capítulo 4 Endometriosis <i>Guillermo Crespo Flores, Ignacio Uriel Macías Paz y Tamara Crespo Salcedo</i>	99
Capítulo 5 Síndrome de ovario poliquístico <i>Guillermo Crespo Flores y Tamara Crespo Salcedo</i>	111
Capítulo 6 Ética en ginecología y obstetricia <i>Luis Felipe Saldívar Moreno y Sebastián Saldívar Sandoval</i>	123

Eje hipotálamo-hipófisis-ovario, ciclo ovárico, ciclo endometrial

Jaime Paz Ávila^{1}*

Raúl de León Escobedo^{1}*

*Hannia Paulina Rosas Anaya^{**}*

*Vicente Panameño Cruz^{**}*

El sistema reproductor femenino depende de una compleja interacción entre señales provenientes de la corteza cerebral, la activación de sistemas hipotalámicos y la producción de hormonas hipofisiarias. Estas hormonas inician el desarrollo folicular de manera fisiológica durante la menarca, provocando cambios en diversos sistemas, entre ellos, el endometrial, los cuales culminan en la posibilidad de un embarazo. En ausencia de embarazo, ocurre la menstruación.

Este capítulo describe cómo el eje hipotálamo-hipófisis-ovario regula su producción hormonal a través de sistemas de retroalimentación positiva y negativa, afectando la producción de hormonas ováricas que, a su vez, interactúan en diferentes niveles para lograr tanto el desarrollo folicular como el endometrial. Este proceso prepara el cuerpo para la reproducción y promueve la homeostasis de varios órganos y sistemas.

Anatomía

Sistema suprahipotalámico

Está compuesto por la interacción entre el hipotálamo y la corteza cerebral, afectado por alteraciones emocionales y ambientales mediante neurotransmisores y neuromoduladores. Las fibras aferentes se originan en los lóbulos temporales y frontales, transmitiendo mensajes de la corteza cerebral al hipotálamo. Las fibras eferentes del hipotálamo, especialmente de la región mamilar, pasan a través del tálamo para llegar a las áreas corticales. (1)

¹Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero” * Docente, ** Estudiante.

Hipotálamo

Es una parte del diencefalo situada por encima del quiasma óptico y debajo del tálamo, formando el suelo y la parte inferior de las paredes laterales del tercer ventrículo. Anatómicamente, se divide en tres zonas: periventricular, medial y lateral, que a su vez se subdividen en núcleos. (1) Los núcleos arcuato, ventromedial, dorsomedial y paraventricular son los principales que participan en la neuroendocrinología de la reproducción (Figura 1). (2)

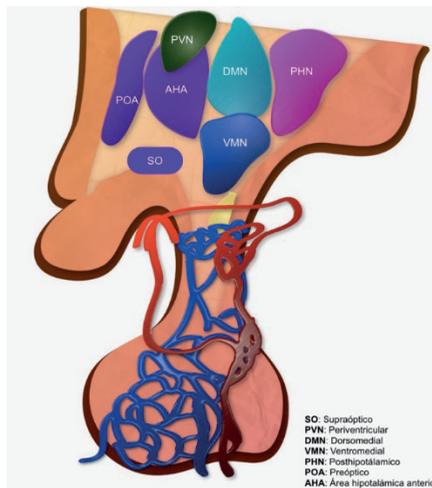


Figura 1. Núcleos hipotalámicos

Fuente: imagen adaptada de Berek & Novak's gynecology (1)

Tabla 1. Mecanismos de retroalimentación en la regulación hipotálamo-hipofisiaria

Tipo de retroalimentación	Definición	Ejemplo
Retroalimentación de circuito largo	Relación entre hipotálamo e hipófisis con gónadas a través de sus hormonas esteroideas o peptídicas	Secreción de GnRH, FSH o LH, de acuerdo con las concentraciones de esteroides o péptidos ováricos
Retroalimentación de circuito corto	Relación que se establece entre hipotálamo e hipófisis	Efecto inhibitorio de gonadotropinas hipofisarias sobre secreción de GnRH
Retroalimentación de circuito ultracorto	Las secreciones hipotalámicas pueden retroalimentar directamente al hipotálamo	Autoinhibición de la síntesis de GnRH por su presencia en el hipotálamo

Fuente: elaboración propia (1, 3).

Tabla 2. Productos de secreción del hipotálamo hacia la hipófisis

Hormona	Acción principal en la adenohipófisis
Hormona liberadora de tirotrópina (TRH)	Estimula la liberación de la hormona estimulante de tiroides (TSH) por las células tirotrópicas
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)	Estimula la secreción de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) por las células gonadotropas
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Estimula la secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por las células corticotrópicas
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)	Estimula la secreción de la hormona del crecimiento (GH) en las células somatotropas
Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (somatostatina)	Inhibe la secreción de la hormona del crecimiento (GH) por las células somatotropas
Hormona inhibidora de la prolactina (PIH)	Inhibe la síntesis y secreción de prolactina (Prl) por las células lactótropas

Fuente: elaboración propia (4).

Hipófisis

Se localiza en la silla turca del hueso esfenoides y está situada por debajo de la base del hipotálamo. Está formada por tres regiones: un lóbulo anterior de naturaleza epitelial o adenohipófisis, una parte intermedia que, en algunas especies, se ha identificado como un lóbulo desarrollado, mientras que en los seres humanos es una estructura rudimentaria, y un lóbulo posterior neural o neurohipófisis. (5)

La adenohipófisis se subdivide en tres partes: la distal (lóbulo anterior), la intermedia (lóbulo intermedio), y la tuberal. La parte distal constituye la mayor porción de la adenohipófisis y contiene todas las células secretoras de hormonas. No tiene riego sanguíneo arterial directo, ya que recibe sangre a través de un rico plexo capilar de los vasos portales, que se originan en la eminencia media del hipotálamo y descienden a lo largo del tallo hipofisiario, transportando neuromoduladores hipotálamo-hipofisiarios. (2-5)

La neurohipófisis está constituida por la parte nerviosa (lóbulo neural o posterior) del tallo infundibular y la eminencia mediana, que constituye la parte central de una protrusión llamada tubérculo cinéreo, situada en la base del hipotálamo. El tallo infundibular está rodeado por la parte tuberal, y en conjunto constituyen el tallo hipofisiario. El principal componente del lóbulo neural es

una colección de terminales axonales originadas en las neuronas magnocelulares secretoras, localizadas en el núcleo paraventricular (NPV) y el núcleo supraóptico (NSO) del hipotálamo. Su irrigación se origina en la arteria hipofisaria inferior, una rama de la arteria carótida interna (Figura 2). (5)

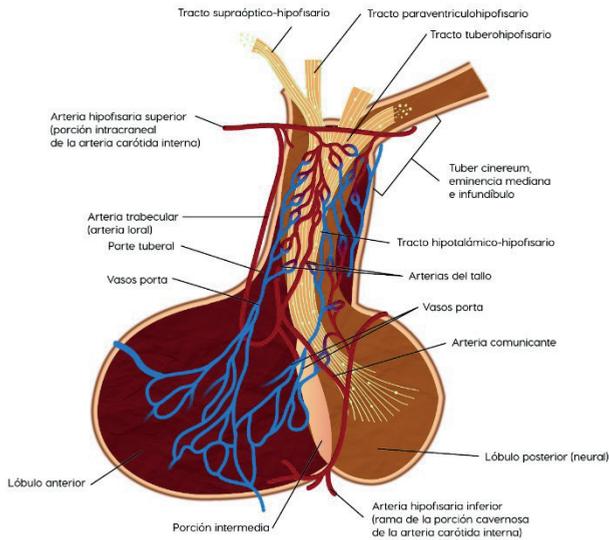


Figura 2. Hipófisis.

Fuente: Imagen adaptada de Berek & Novak's gynecology (1)

Hormonas reproductivas-hipotálamo

Hormona liberadora de gonadotropina

Se aisló por primera vez en 1971. Es un decapeptido que controla la función del eje reproductor; la sustitución de algún aminoácido puede modular tanto la frecuencia como la amplitud de los pulsos en su liberación. (5)

Se han identificado dos genes que codifican GnRH. El primero, GNRH1, codifica una proteína precursora de 92 aminoácidos, que contiene el decapeptido GnRH. Esta forma se encuentra en las neuronas hipotalámicas y sirve como factor liberador para regular la función de las células gonadotropas hipofisarias, además de un péptido de 56 aminoácidos conocido como péptido asociado a GnRH (GAP), que es un potente inhibidor de la secreción de prolactina y un estimulador de la liberación de gonadotropinas. El gen que codifica su producción se encuentra en el brazo corto del cromosoma 8 (8p21-p11.2). (6)

El segundo gen de GnRH, GHRH2, codifica un decapeptido que se diferencia en los tres primeros aminoácidos. Esta forma se encuentra sobre todo en el mesencéfalo y funciona más como un neurotransmisor que como un factor liberador hipofisario. (5) El gen que lo codifica se localiza en el brazo corto del cromosoma 20 (20p13). (7) El gen GNRHN codifica el receptor de GHRH1, que se expresa en la hipófisis anterior para la producción de FSH y LH, localizado en el brazo largo del cromosoma 4 (4q21.2). (8)

Las neuronas GnRH son, en general, bipolares y fusiformes, con axones delgados que se proyectan principalmente hacia la eminencia mediana y el tallo infundibular. La mayor parte de las neuronas GnRH hipotalámicas se encuentran en la región dorsal del hipotálamo basal medial, el infundíbulo, y la región periventricular. (5) Los cuerpos celulares de estas neuronas se ubican en el núcleo arcuato. Desde allí, la GnRH se transporta por vía axonal a lo largo del haz tuberoinfundibular hacia la eminencia media. El número de neuronas GnRH en el adulto es bajo, con solo unos miles de células dispersas en el núcleo arcuato. (2)

Las neuronas neuroendocrinas son una población infrecuente, ya que se originan fuera del sistema nervioso central, específicamente en la placoda olfatoria medial. Durante el desarrollo embrionario, las neuronas GnRH migran a lo largo del nervio vomeronasal hacia el hipotálamo. Factores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), moléculas de adhesión, y factores de crecimiento regulan esta migración durante la semana 9 de gestación. (2) En ausencia del nervio vomeronasal, la migración ocurre a través de la rama oftálmica del nervio trigémino. (9)

Secreción pulsátil

Esta hormona es única, ya que debe secretarse de manera pulsátil para ser eficaz, y también porque regula simultáneamente la secreción de dos hormonas. La secreción pulsátil de GnRH determina el patrón de pulsatilidad de la FSH y LH. (1)

Existen dos posibles mecanismos para el generador de impulsos: intrínseco, en el cual las neuronas GnRH generan impulsos por sí mismas; o extrínseco, es decir, son impulsadas por otros tipos de células. En el primer escenario, la sincronización requiere conectividad entre neuronas GnRH, directa o indirecta. En el segundo, la sincronización requiere conexiones desde un generador de impulsos hacia las neuronas. (10) La importancia de la pulsatilidad de la GnRH en la secreción de LH y FSH se demostró por primera vez en macacos rhesus. En estos animales, la administración pulsátil de GnRH restablecía la secreción de gonadotropinas, mientras que la administración continua de GnRH solo producía una respuesta transitoria, debido a una regulación a la baja, que disminuía la cantidad de receptores en la superficie de las células gonadotropas. Al cambiar de

la administración continua a la pulsátil, la regulación al alza restablecía la secreción de gonadotropinas, debido al aumento en el número de receptores de GnRH. (11)

Mientras que el tratamiento pulsátil a corto plazo con GnRH produce una regulación positiva de los receptores GnRHR hipofisarios, un tratamiento prolongado con dosis altas induce una pérdida de respuesta a la GnRH, debido al rápido desacoplamiento del receptor GnRH de sus moléculas de señalización intracelular, seguido por una regulación negativa del número de receptores. Esta característica se aprovecha en la clínica mediante la administración de un agonista de GnRH de acción prolongada para desactivar el eje reproductivo. Como resultado, una explicación para la secreción pulsátil de GnRH es que previene la regulación negativa de los GnRHR en las células gonadotropas hipofisarias.

Las preparaciones de agonistas disponibles tienen una alta afinidad por el receptor GnRH, son menos susceptibles a la degradación enzimática, poseen una larga vida media de aproximadamente 80 minutos y son entre 50 y 100 veces más potentes que la GnRH original. Al contrario de la administración pulsátil de GnRH, cuando se utilizan agonistas, al inicio ocurre una liberación de FSH y LH acumuladas desde la hipófisis a niveles similares a los de la fase media del ciclo, lo que se conoce como efecto *flare-up*. A esta liberación inicial le sigue una disminución y, finalmente, la virtual abolición de la secreción gonadotrópica, es decir, un bloqueo reversible de la hipófisis, haciendo que se vuelva insensible a una estimulación adicional. Este fenómeno, que aparece a partir del cuarto día de administración del agonista, es causado por la disminución del número de receptores de GnRH internalizados en la superficie de las células gonadotrópicas hipofisarias, conocido como *down regulation*, y está acompañado por la falta de acoplamiento de los receptores a la señal secretora, lo que se denomina desensibilización. (12)

Secreción pulsátil continua de GnRH

La secreción pulsátil continua de GnRH es necesaria porque tiene una vida media bastante corta (solo de 2 a 4 minutos) debido a su rápida escisión proteolítica (1). Esta variación en la frecuencia del pulso permite la variación de LH y FSH a lo largo del ciclo menstrual:

- Fase folicular temprana: caracterizada por pulsos frecuentes y de pequeña amplitud. (1)
- Fase folicular tardía: aumento en frecuencia y amplitud de los pulsos. (1)
- Fase lútea: alargamiento progresivo del intervalo entre pulsos y una disminución progresiva de la amplitud. Un aspecto importante en la fase lútea tardía es que el incremento de FSH permite preparar el siguiente ciclo. (1, 13)

Aplicación clínica de agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas

Los agonistas de GnRH son modificaciones de la molécula que aumentan su afinidad por el receptor o disminuyen su degradación, lo que genera una activación persistente de los receptores. Esto provoca una liberación inicial de gonadotropinas (por la secreción de las reservas hipofisarias), seguida de una profunda supresión debido a una regulación a la baja que disminuye la concentración de receptores. Como resultado, la secreción de gonadotropinas disminuye y la producción de esteroides sexuales cae a niveles de castración. (1)

La administración pulsátil de agonistas de GnRH se utiliza para imitar los efectos fisiológicos, manteniendo la función normal del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO), como en el inicio de la pubertad y la corrección de la deficiencia de GnRH. La administración continua de agonistas provoca un efecto de exacerbación inicial, seguido de una regulación negativa aproximadamente 7 días después de la administración. Este efecto de regulación negativa inhibe la secreción de FSH y LH, y se utiliza para inducir la ovulación durante técnicas de reproducción asistida, así como para tratar enfermedades como el síndrome de ovario poliquístico, la endometriosis y la pubertad precoz central. (14)

Los antagonistas de GnRH son decapeptidos cuya estructura es similar a la GnRH endógena, con diferencias de uno o dos aminoácidos. Esto resulta en una unión reversible al receptor de GnRH sin activarlo. El bloqueo competitivo de los receptores de GnRH por los antagonistas conduce a una inhibición inmediata y reversible de la secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales, sin el aumento inicial de gonadotropinas que ocurre con los agonistas. (14)

Opioides endógenos

Los opioides endógenos, descritos por primera vez hace más de 40 años, han sido reconocidos principalmente como neuromoduladores dentro del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, recientemente se han identificado opioides endógenos y sus receptores en tejidos reproductivos y no reproductivos fuera del SNC. (15)

Esto indica que, además de sus acciones en el SNC, también actúan en otros tejidos y órganos periféricos.

En el SNC, los opioides endógenos inhiben la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo que afecta la secreción de gonadotropinas por parte de la hipófisis, mediando la respuesta al estrés dentro de los ejes nervioso-pituitario-gonadal tanto en mujeres como en hombres. (15-16)

Se ha demostrado la presencia de opioides endógenos en la periferia, en órganos como el páncreas y el ovario. En las mujeres, estos son producidos por las células de la granulosa y pueden influir en la maduración de los ovocitos, mientras que en los hombres desempeñan un papel en la producción de espermatozoides. (15-16)

Los opioides endógenos se dividen en tres grandes grupos: endorfinas, encefalinas y dinorfinas. Las endorfinas (precursor: proopiomelanocortina) varían su producción según el ciclo menstrual, alcanzando niveles máximos en la fase lútea y niveles más bajos durante la menstruación. Aumentan con el estradiol, suprimen la liberación de GnRH y estimulan la prolactina. El precursor de las encefalinas es la proencefalina A, mientras que el de las dinorfinas es la proencefalina B. (3)

En las mujeres, se ha demostrado un aumento de opioides endógenos en situaciones de estrés, inanición y anorexia nerviosa. Esto inhibe el generador de pulsos hipotalámico, lo que reduce los niveles circulantes de FSH y LH, afectando la maduración folicular y resultando en anovulación, lo que se conoce como insuficiencia ovárica hipotalámica o hipogonadismo hipogonadotrópico. (15)

Hipófisis-adenohipófisis

Gonadotropinas (LH y FSH)

La hormona luteinizante (LH) y la foliculoestimulante (FSH) son sintetizadas y secretadas por las células gonadotropas de la adenohipófisis. Su principal función es la estimulación folicular ovárica. (1)

Ambas son glucoproteínas muy similares, ya que comparten subunidades β idénticas, las cuales difieren en su estructura y les confieren especificidad para sus respectivos receptores. (1, 17-18)

Las gonadotropinas (FSH y LH) son detectables en la hipófisis humana hacia la décima semana embrionaria y su contenido aumenta hasta las semanas 25-29. La hipófisis comienza a liberar gonadotropinas a la circulación general entre las semanas 11-12 del embarazo. Las concentraciones alcanzan un pico a mitad de gestación y luego disminuyen hacia el final del embarazo. Los gonadotropos fetales humanos responden a la GnRH liberando FSH y LH tanto *in vitro* como *in vivo*, siendo las concentraciones mayores en los fetos femeninos. La retroalimentación negativa de los esteroides ováricos es funcional en fetos humanos durante la gestación tardía, cuando los niveles de estrógenos están elevados. La liberación de gonadotropinas es pulsátil incluso en estas etapas tempranas. El eje hipotálamo-hipófisis-ovario está activo en el feto. Las neuronas productoras de GnRH se encuentran en el bulbo olfatorio en la sexta semana de la concepción, y llegan al hipotálamo en la novena semana. La hipófisis comienza a secretar gonadotropinas a la circulación fetal en

la semana 12, alcanzando un máximo en las semanas 20-24 de gestación. Durante la última parte de la gestación, la producción de estrógenos placentarios genera una retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipofisario, causando una disminución en los niveles de FSH y LH. (19)

Prolactina

La prolactina es un polipéptido conformado por 198 aminoácidos, cuya principal función es la regulación de la lactancia. (20) Esta hormona es sintetizada y secretada principalmente por las células lactotropas en la adenohipófisis, y su señalización se produce a través de un receptor transmembrana de prolactina (PRL-R). (21)

La dopamina es el principal inhibidor de la síntesis y secreción de prolactina. Por otro lado, los factores que inducen su síntesis son los estrógenos, los antagonistas de los receptores de dopamina, la hormona liberadora de tirotropina y el factor de crecimiento epidérmico. (22)

Niveles elevados de prolactina están asociados clínicamente con amenorrea y galactorrea, por lo que la hiperprolactinemia debe considerarse en individuos que presenten estas manifestaciones. (1)

El locus de prolactina existe en una región pobre en genes del genoma en el cromosoma 6 y consiste en un solo gen que contiene cinco exones codificantes, transcritos de forma directa a partir de un promotor específico de la hipófisis; y un exón no codificante transcrito a partir de un promotor alternativo, que impulsa la expresión en tejidos no hipofisarios. (23, 24)

La PRL existe en diferentes formas en el suero humano. La forma predominante es la monomérica (PRL pequeña) con una masa molecular de 23 kDa. Otras formas incluyen la dimérica (PRL grande) con una masa molecular de 48-56 kDa y la polimérica, también conocida como macroprolactina (PRL grande-grande), con una masa molecular superior a 150 kDa. En sueros normales, la PRL monomérica representa el 80-95 % de la total, la dimérica constituye menos del 10 %, y la macroprolactina representa una pequeña cantidad, menos del 1 % del total. (25-26)

El análisis inmunoradiométrico (IRMA) es una técnica de laboratorio sensible y precisa para cuantificar los niveles de prolactina. (27-28)

La determinación de prolactina debe formar parte del estudio de cualquier paciente que presente datos clínicos de hipogonadismo (infertilidad, disminución de la libido, disfunción eréctil, osteoporosis), amenorrea o galactorrea. (29-30)

Neurohipófisis-estructura y función

La neurohipófisis es el sitio donde se almacenan y secretan dos hormonas: la arginina vasopresina (AVP), también conocida como hormona antidiurética (ADH), y la oxitocina, ambas sintetizadas en el hipotálamo (núcleos supraóptico y paraventricular) y transportadas a la neurohipófisis a través del tallo hipofisiario. (1, 31)

Oxitocina

Es una hormona peptídica compuesta por 9 aminoácidos, sintetizada por los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, posteriormente almacenada y secretada por la neurohipófisis. El gen de la oxitocina se encuentra en el cromosoma 20 y el de su receptor en el cromosoma 3. (32)

Su principal función es estimular las contracciones del músculo liso uterino y de las células mioepiteliales en la mama, estando directamente relacionada con el parto y la lactancia. (33) La secreción pulsátil de oxitocina le confiere una vida media de 3 a 10 minutos, mientras que su vida media es de 3 a 5 minutos cuando se infunde periféricamente. (32)

Arginina vasopresina

La arginina vasopresina, también conocida como hormona antidiurética (ADH), es otra hormona almacenada y secretada por el lóbulo posterior de la hipófisis. (2, 34, 35) Sin embargo, debido a que sus principales acciones en el organismo no tienen relación con el eje HHO, no se describirá en detalle en este capítulo.

Eje hipotalámico-hipofisiario-ovárico

El eje hipotalámico-hipofisiario-ovárico es un conducto de señalización endocrina que actúa directamente sobre el desarrollo puberal y la competencia reproductiva en los humanos. (36)

Este sistema está regulado por la liberación pulsátil de GnRH desde alrededor de 1 000 neuronas en el hipotálamo hacia el sistema porta hipofisiario, para luego ser secretada en la adenohipófisis. (36-37)

La GnRH se une a su receptor en la adenohipófisis (GnRHR), lo que activa las células gonadotropas, estimulando la producción y secreción de las hormonas gonadotropinas (LH y FSH), que se liberan a la circulación general, afectando la esteroidogénesis gonadal, la secreción de hormonas peptídicas (inhibina y activina), y la gametogénesis. (36)

Estas hormonas se retroalimentan de manera positiva o negativa con el hipotálamo o la hipófisis, regulando el eje hipotalámico-hipofisiario-ovárico. (36, 38, 39)

Fisiología del ciclo menstrual

El ciclo menstrual hace referencia a los ciclos de actividad ovárica que se repiten aproximadamente cada mes en los humanos y otros primates. La menstruación, por otro lado, es el desprendimiento periódico del estrato funcional del endometrio, que se engrosa antes de la menstruación bajo la influencia de las hormonas esteroideas ováricas. (35)

El ciclo menstrual tiene como finalidad preparar el útero para la implantación del blastocisto. Un ciclo menstrual dura en promedio 28 ± 7 días, con un flujo menstrual de 4 ± 2 días y una pérdida de sangre de alrededor de 20-60 ml. El primer día de sangrado vaginal se considera el día uno del ciclo menstrual. (1) Este se divide en dos fases:

- Ciclo ovárico: compuesto por una fase folicular preovulatoria y una fase lútea posovulatoria.
- Ciclo uterino: compuesto por las fases proliferativa y secretora.

Morfología del endometrio

- Decidua basal: la capa más profunda del endometrio, en contacto con el miometrio. No cambia significativamente durante el ciclo menstrual y actúa como una reserva para la regeneración del endometrio después de la menstruación. (2)
- Decidua funcional: capa en los dos tercios superiores del endometrio, en contacto con la cavidad uterina. Su función es prepararse para la implantación del blastocisto, por lo que experimenta proliferación, secreción y degeneración. (13)

Ovario

El ovario de una mujer adulta tiene una forma ovalada, con dimensiones de 2-5 cm de longitud, 1.5-3 cm de ancho y un espesor de 0.5-1.5 cm. Tiene dos funciones estrechamente relacionadas: la generación de ovocitos maduros y la producción de hormonas esteroideas y peptídicas, que permiten la fertilización e implantación del blastocisto en el endometrio. (2)

Está compuesto por 3 partes:

- Región cortical externa: sitio en donde se encuentra el epitelio germinativo y los folículos.
- Región medular: consiste en tejido conjuntivo, células contráctiles mioideas y células intersticiales.
- Hilio: sitio por donde pasan los vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios del ovario. (2)

Fases del ciclo ovárico durante el ciclo menstrual

Fase folicular

En pacientes normorreicas, la fase folicular dura entre 10 y 14 días, donde solo se desarrolla un folículo dominante por medio de una retroalimentación hormonal.

Este folículo debe estar maduro a la mitad del ciclo y listo para la ovulación. (1)

En pacientes con opso-amenorrea, es la fase folicular la que se extiende, terminando con la ovulación.

Fase lútea

La fase lútea dura aproximadamente 14 días. Fisiológicamente, una menstruación siempre está precedida por la ovulación, que ocurre dos semanas antes. Abarca desde la ovulación hasta el inicio de la menstruación. (1)

En el síndrome de ovario poliquístico (SOP), se observa una inversión en la relación FSH/LH, con concentraciones elevadas de LH. Aunque la determinación de gonadotropinas (FSH y LH) tiene una utilidad limitada en el diagnóstico diferencial, una relación LH/FSH mayor a 2 se presenta en el 30-50 % de los casos de SOP. (40)

Fase folicular: hallazgos globales y cambios endometriales

- Fase folicular temprana
 - * Cambios hormonales
 - ◇ FSH (5-20 mUI/ml): los niveles de esteroides gonadales son bajos desde el final de la fase lútea del ciclo anterior. Con la desaparición del cuerpo lúteo, los niveles de FSH aumentan, reclutando folículos en crecimiento. (1, 3)
 - ◇ Estradiol (20-60 pg/ml): el aumento de estrógenos proporciona una retroalimentación negativa sobre la secreción hipofisaria de FSH, que disminuye a mitad de la fase folicular. Los folículos en crecimiento también producen inhibina B, que suprime la FSH. (1, 3)

- ◇ LH (5-20 mUI/ml): al inicio de la fase folicular, el nivel de LH disminuye en respuesta al aumento de estrógenos, pero al final de la fase folicular, el nivel de LH aumenta drásticamente. (1,3)
- * Cambios endometriales (fase proliferativa del ciclo endometrial)
- Después de la menstruación, la decidua basal se compone de glándulas primordiales y un estroma denso. El aumento de estrógeno estimula la proliferación del endometrio, caracterizada por el crecimiento mitótico de la decidua funcional. (1, 3)
- Fase folicular tardía (preovulatoria)
 - * Cambios hormonales
 - ◇ FSH (5-6 mIU/ml) y Estrógenos (200-400 pg/ml): el aumento de estrógenos continúa suprimiendo la FSH a medida que los folículos crecen. (1, 3)
 - ◇ LH (5-6 mIU/ml, antes del pico ovulatorio): el aumento significativo de LH ocurre después de una estimulación suficiente por estrógenos, lo que desencadena la ovulación en 24 a 36 horas. (1, 3)

Ovulación: cambios hormonales

- FSH (2 veces el valor basal)
- LH (3 veces el valor basal)

Fase lútea: hallazgos globales y cambios endometriales

- Fase lútea temprana
 - * Cambios hormonales
 - ◇ Estradiol (100-300 pg/mL): El estrógeno disminuye al inicio de la fase lútea, luego aumenta de nuevo hacia la fase media debido a la secreción del cuerpo lúteo. (1, 3)
 - ◇ Progesterona (9-10 ng/ml postovulación): La progesterona aumenta significativamente después de la ovulación. (1, 3)
 - * Cambios endometriales (fase secretora): Las glándulas endometriales desarrollan vacuolas que contienen glucógeno, preparando el endometrio para la implantación del blastocisto en el día 6 o 7 postovulatorio. (1, 3)
- Fase lútea tardía
 - * Cambios hormonales: la progesterona, el estrógeno y la inhibina A suprimen la secreción de gonadotropinas. Estos niveles permanecen elevados hasta la desaparición del cuerpo lúteo. (1, 3)

Estructura y función del cuerpo lúteo

El cuerpo lúteo es una estructura temporal formada en el ovario tras la ovulación. Su función principal es preparar el útero para un posible embarazo mediante la producción de progesterona, estrógenos e inhibina A. Su función depende de la estimulación por LH. Si no hay fecundación, el cuerpo lúteo involuciona después de 12-16 días. Si ocurre fecundación, continúa funcionando hasta que la placenta asume su rol a las 5 semanas de gestación. (13)

Cambios endometriales (fase secretora)

Los efectos de la progesterona son antagónicos a los del estrógeno y hay una disminución progresiva en la concentración del receptor de estrógeno en las células endometriales. Como resultado, durante la última mitad del ciclo, se antagonizan la síntesis de ADN inducida por estrógenos y la mitosis celular. Alrededor del día 24, aparece un patrón de tinción eosinofílica, conocido como “manguito”, visible en el estroma perivascular. Esta eosinofilia progresa para formar islas en el estroma, seguidas por áreas de confluencia. Este patrón de tinción en el estroma edematoso se denomina pseudodecidual debido a su similitud con el patrón que ocurre en el embarazo. Unos dos días antes de la menstruación, se observa un aumento dramático en el número de linfocitos polimorfonucleares que migran desde el sistema vascular, lo cual anuncia el colapso del estroma endometrial y el inicio del flujo menstrual. (1, 3)

Menstruación

En ausencia de implantación, cesa la secreción glandular y se produce una ruptura irregular de la decidua funcional. El desprendimiento resultante de esta capa del endometrio se denomina menstruación. La destrucción del cuerpo lúteo y la disminución en la producción de estrógeno y progesterona son sus causas presuntas. Con la suspensión de los esteroides sexuales, ocurre un espasmo vascular profundo en las arterias espirales, lo que conduce a isquemia endometrial. Simultáneamente, hay una descomposición de los lisosomas y una liberación de enzimas proteolíticas, promoviendo aún más la destrucción del tejido local. (1, 3)

Desarrollo folicular ovárico

Durante la etapa embrionaria, las células germinales comienzan su desarrollo entre la quinta y sexta semana de gestación. Entre cien y doscientas células germinales primordiales (CGP) colonizan la gónada embrionaria. Posteriormente, a través de mitosis, el número de CGP aumenta y se diferencian en ovogonias, un proceso gradual que ocurre en el ovario fetal. Las ovogonias (células diploides $2n$, $2c$) son

las células germinales que darán origen a los gametos femeninos durante la vida reproductiva de la mujer. Estas células se multiplican por mitosis, alcanzando un número aproximado de 7 millones en el ovario fetal hacia la semana 20 de gestación. Este primer reposo meiótico en la especie humana puede durar más de 45 años. Aunque la actividad meiótica del ovocito I se detiene durante este periodo, la transcripcional, y en menor medida la traduccional, se mantienen activas, lo que permite la supervivencia de la célula germinal. Durante este tiempo, las células somáticas del estroma ovárico rodean a cada ovocito I en profase I, formando los folículos primordiales. Las células somáticas corresponden a las células pregranulosas, que secretan una matriz extracelular constituyendo la lámina basal que rodea al folículo primordial. La interacción entre las células pregranulosas y el ovocito es esencial, ya que las de pregranulosa expresan en su superficie una proteína conocida como *Stem Cell Factor* (SCF), que se une a un receptor específico localizado en la membrana del ovocito. (19)

Al nacer, la población de folículos primordiales en ambos ovarios es de aproximadamente 2 millones, lo que constituye el potencial reproductivo de la mujer. El folículo es el elemento fundamental del ciclo ovárico, y en su fase inicial se conoce como folículo primordial. Su desarrollo y maduración presentan las siguientes características:

- Selectividad: de los múltiples folículos que inician su maduración, solo uno ovula y el resto se atresia.
- Continuidad: el desarrollo folicular es continuo hasta agotar las reservas, iniciando su crecimiento independientemente de las circunstancias (embarazo, anovulación).
- Regularidad: el sistema asegura la disponibilidad de folículos para ser estimulados por las gonadotropinas hipofisarias en las últimas etapas de su desarrollo.

La duración total del proceso de foliculogénesis se ha estimado entre 200 y 214 días, lo que significa que el desarrollo de una cohorte de folículos primordiales se inicia 7 u 8 ciclos antes de la ovulación (reclutamiento inicial). Existen dos tipos de reclutamiento: un inicial, independiente de la acción de gonadotropinas y dependiente de factores de crecimiento intraováricos; y un cíclico, dependiente de las gonadotropinas, especialmente la FSH, que involucra a los folículos preantrales tardíos o antrales recientes. (19)

Reclutamiento

En este caso, se recluta un número determinado de folículos en crecimiento presentes en el ovario durante la fase lútea tardía o folicular temprana, cada uno con un ritmo de crecimiento propio. El rescate folicular ocurre cuando algunos folículos de la cohorte están más avanzados en su desarrollo que sus vecinos y entran en contacto con concentraciones elevadas de FSH, lo que induce la actividad aromatasa y, por consiguiente, su crecimiento. El folículo con el mayor número de células granulosas (CG) es el que responde primero a los niveles plasmáticos crecientes de FSH, convirtiéndose en un folículo antral y concentrando más FSH en el fluido folicular, lo que favorece la proliferación celular. Por otro lado, aquellos folículos que emergen antes del aumento de FSH en el plasma permanecen androgénicos y se vuelven atrésicos. Luego de la etapa de reclutamiento cíclico, ocurre la selección y dominancia folicular. A través de mecanismos autocrinos y paracrinos intraováricos, se seleccionan los folículos que continuarán su desarrollo hasta que solo uno de ellos sea capaz de completar su maduración. (19)

Selección y dominancia

Durante el reclutamiento cíclico, los aumentos en la FSH circulante permiten que una cohorte de folículos antrales (2-5 mm de diámetro) escape a la muerte apoptótica. Entre esta cohorte, un folículo líder emerge como dominante al secretar altos niveles de estrógenos e inhibinas, lo que suprime la liberación de FSH por la hipófisis. Esto resulta en una selección negativa de los folículos restantes, llevándolos a su muerte. Al mismo tiempo, los aumentos en los factores de crecimiento locales y en la vasculatura permiten una selección positiva del folículo dominante, asegurando su crecimiento y la ovulación. (41)

En los últimos años se ha establecido que la velocidad de crecimiento de los folículos depende de factores que ellos mismos secretan. Uno de estos es la hormona antimülleriana (AMH), que se secreta en abundancia por las células granulosas de los folículos pequeños y regula negativamente el crecimiento de los otros folículos de la cohorte. La medición de los niveles de AMH constituye una herramienta excelente para determinar su población de reserva en el ovario, independientemente de las gonadotropinas, lo que permite evaluar la reserva folicular en cualquier momento de la vida de la mujer. (19)

Existe un intervalo de tiempo determinado para cada inicio de crecimiento folicular, con un número constante de folículos que comienzan su crecimiento y un periodo establecido para que progresen al siguiente estadio o sufran atresia (Figura 3). (9)

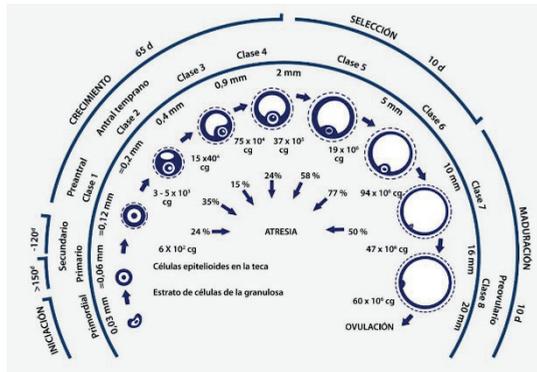


Figura 3. Desarrollo folicular

Fuente: imagen adaptada de *Endocrinología reproductiva de Yen y Jaffe: Fisiología*. (42)

Folículo

Es una estructura circular que envuelve a la célula germinal, oogonia u ovocito, y consta de múltiples capas de células de la granulosa. Se localizan en el tejido conectivo laxo de la corteza ovárica, y su desarrollo desde la etapa primordial hasta la preovulatoria dura un promedio de 85 días. Gougeon estableció ocho clases, donde la primera corresponde al folículo primario y la octava al folículo preovulatorio. (9)

Detención meiótica del ovocito y reanudación

Hacia el final de la gestación, todos los ovocitos I presentes en el ovario fetal están detenidos en la profase I de la meiosis (primer reposo meiótico), formando parte del folículo primordial. Entre 4 y 5 horas antes de la ovulación, la meiosis se reactiva. Uno de los primeros eventos observados es la migración de la vesícula germinativa desde una posición central o subcentral en el citoplasma hacia la región cortical del ovocito, logrando una localización muy cercana a la membrana plasmática. Esta migración es el primer signo morfológico de maduración ovocitaria. A continuación, ocurre la ruptura de la vesícula germinativa, la recondensación de los cromosomas y la progresión del proceso meiótico hasta metafase I y luego a metafase II, sin pasar por la profase II. Este proceso culmina con la expulsión del primer corpúsculo polar o polocito I. (19)

En el ovocito, se observa la separación de los cromosomas homólogos junto con la división asimétrica del citoplasma. El polocito I contiene una cantidad reducida de organelos, y los cromosomas empiezan a degenerar en la telofase I tardía. El ovocito II y el polocito I son células haploides, con la mitad del complemento cromosómico original.

La segunda división meiótica es breve y se detiene en metafase II (segundo reposo meiótico). En la mujer, el ovocito es ovulado en este estado, y la segunda división meiótica solo se completará si el ovocito II es fecundado. (19)

Desarrollo folicular

- Folículos primordiales: miden 45 micras de diámetro y contienen un ovocito de 20 micras en diploteno de la profase I, rodeado por una capa de células de la granulosa y una membrana basal que separa estas del tejido circundante. El inicio de los mecanismos determinantes es independiente de la estimulación por gonadotropinas y es mediado por factores genéticos. Un posible regulador clave en su activación es el receptor **Kit** de cinasa y su ligando **KL**, donde el receptor se localiza en el ovocito y el ligando en las células de la granulosa. (3)
- Folículo preantral: mide entre 150 y 200 micras de diámetro, con un ovocito de 80 micras rodeado por una envoltura glucoproteica llamada zona pelúcida, recubierta por varias capas de células cuboidales de la granulosa. A medida que aumenta el número de capas, se forman espacios extracelulares que favorecen la secreción de glucosaminoglicanos, que finalmente confluyen en una cavidad llamada antro. En las células de la granulosa aparecen receptores para FSH, estrógenos y andrógenos, así como uniones tipo gap para coordinar la respuesta a la estimulación hormonal. El folículo migra de la corteza hacia la médula, formándose la teca interna compuesta por capas de células secretoras alargadas, tejido conectivo y capilares sanguíneos, exponiendo el folículo al medio hormonal periférico. (3)
- Folículo antral: en esta etapa, la FSH asume el control de la diferenciación y crecimiento folicular (1). El antro y su líquido facilitan la formación del complejo *cumulus oophorus* y sirven como vehículo en el intercambio de nutrientes. Esta etapa se caracteriza por la formación de canales hídricos mediados por acuaporinas, la inducción de sistemas enzimáticos de aromatasas y la aparición de receptores para LH, prolactina y prostaglandinas. La hidrólisis de glucosaminoglicanos en el antro genera un aumento en la osmolaridad del líquido, comprimiendo las células circundantes para formar la teca externa. (3)

- Folículo preovulatorio: esta es la etapa final del desarrollo folicular, con un tamaño de más de 20 mm. Estos folículos son aquellos donde ocurre la ovulación. Antes de esta, el ovocito primario completa la meiosis I, convirtiéndose en uno secundario detenido en la metafase de la meiosis II. Los folículos preovulatorios o folículos de Graaf son esenciales para este proceso. (3)

Teoría de dos células y dos gonadotropinas

Esta teoría establece que existe una subdivisión y compartimentación en la síntesis de hormonas esteroides dentro del folículo en desarrollo. La LH estimula las células de la teca para que produzcan andrógenos (principalmente androstenediona), que se transfieren a las células de la granulosa para ser aromatizados en estrógenos por la acción de la FSH. La aromatasa es una monooxigenasa del citocromo P450 que codifica CYP19A1. Bajo la acción catalítica de esta enzima, la testosterona y la androstenediona se desmetilan, haciendo que el anillo A se aromatice, produciendo estrona y estradiol. (43)

Estos estrógenos crean un microambiente favorable para el crecimiento y nutrición continuos del folículo (Figura 4). (1)

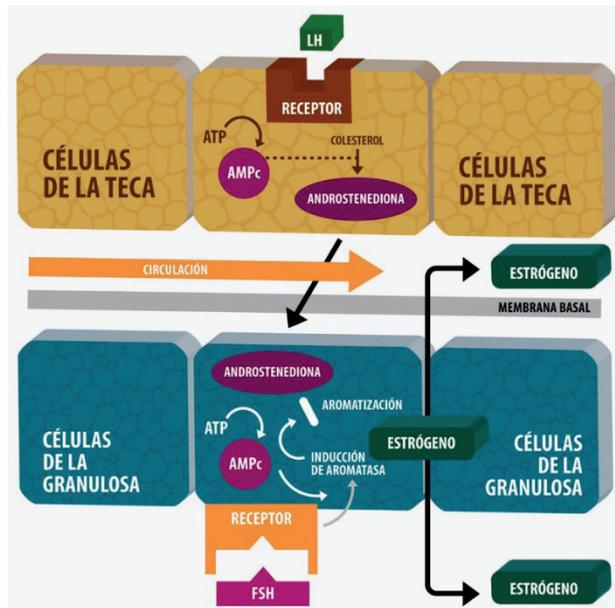


Figura 4. Teoría de dos células, 2 gonadotropinas

Fuente: imagen adaptada de Atención Integral de la Infertilidad. (3)

Ovulación

Las células de la granulosa presentan un aumento de volumen y contienen abundantes vacuolas lipídicas, mientras que la teca muestra un aspecto muy vascularizado y vacuolizado. Justo antes de la ovulación (rotura folicular), en el polo más superficial del folículo, se observa una zona de mayor vascularización que protruye sobre la superficie del ovario. En esta zona ocurre la rotura folicular y la expulsión del contenido del folículo, que incluye la masa celular del ovocito-cúmulo y el líquido folicular. La expulsión del ovocito y del contenido folicular ocurre de manera progresiva y no brusca, debido al aumento de la presión intrafolicular. (1)

Se han postulado varias hipótesis para explicar el mecanismo de rotura folicular. Por un lado, se considera que el cambio en la composición del líquido folicular durante la fase de crecimiento rápido, provocado por alteraciones en el contenido hormonal y la presión osmótica, juega un papel importante. Además, se ha propuesto que la síntesis local de sustancias proteolíticas actúa sobre la lámina basal, induciendo su rotura. La liberación del ovocito está asociada con cambios en el colágeno de la pared folicular, provocados por la acción de enzimas proteolíticas que digieren el colágeno. Las células de la granulosa y de la teca producen activadores del plasminógeno en respuesta a la FSH y LH, lo que activa el plasminógeno y lo convierte en plasmina. Esta, a su vez, genera colagenasa activa, que finalmente induce la rotura de la pared folicular. Las prostaglandinas de la serie E y F aumentan dentro del líquido folicular, y pueden liberar enzimas proteolíticas, promover la angiogénesis y la hiperemia, y ejercer un efecto contráctil sobre el músculo liso de la capa externa del folículo. (1)

Conclusiones

El conocimiento del funcionamiento normal y patológico del eje hipotálamo-hipófisis-ovario a lo largo de la vida de la mujer permite establecer los cambios fisiológicos frente a los patológicos, influidos de manera funcional u orgánica, ya sea por alteraciones génicas o cromosómicas inducidas durante el desarrollo embrionario o por factores multifactoriales durante las distintas etapas del desarrollo extrauterino. Este conocimiento ha permitido sentar las bases de los diversos tratamientos farmacológicos, desde el aislamiento de moléculas como el factor liberador de gonadotropinas hasta el uso de las mismas gonadotropinas. Además, este entendimiento facilita la diferenciación de diagnósticos en la práctica clínica.

Referencias

1. Berek JS. Berek & Novak's gynecology. 16^a. Wolters Kluwer; 2019. 1256 p.
2. Hoffman B, Schorge J, Bradshaw K, Halvorson L, Schaffer J, Corton MJ. Williams Ginecología. 4^a ed. McGraw-Hill Education Inc; 2020. 1328 p.
3. Peña EP. Atención integral de la infertilidad. 4^a ed. Editorial Médica Panamericana; 2020. 1041 p.
4. Hall JE, Hall M. Tratado de fisiología médica. 14^a ed. ELSEVIER; 2021. 1152 p.
5. Melmed S, Auchus R, Rosen, C. Williams. Tratado de endocrinología. 14^a ed. España: Elsevier; 2021. 1792 p.
6. Prieto B, Velázquez M. Fisiología de la reproducción: Hormona liberadora de gonadotrofinas. Revista de la Facultad de Medicina. 2002; 45 (6).
7. Pawson AJ, Morgan K, Maudsley S, Millar R. Type II gonadotrophin-releasing hormone (GnRH-II) in reproductive biology. *Reproduction*. 2003; 126 (3): 271-8.
8. Gonçalves C, Aragues J, Bastos M, Barros L, Vicente N, Carvalho D, et al. GNRHR biallelic and digenic mutations in patients with normosmic congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Connect*. 2017; 6 (6): 360-366.
9. Roura LC, Cabrillo E. Tratado de Ginecología y Obstetricia. Ginecología y medicina de la reproducción. 14^a ed. Editorial Médica Panamericana; 2013. 2006 p.
10. Constantin S. Progress and Challenges in the Search for the Mechanisms of Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion. *Front Endocrinol*. 2017; 8 (180): 1-11.
11. Belchetz PE, Plant TM, Nakai, Y, Keogh E, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science*. 1978; 202 (4368): 631-3.
12. Seang LT, Balen A, El Hussein E, Mills C, Campbell S, Yovich J, et al. A prospective randomized study of the optimum timing of human chorionic gonadotropin administration after pituitary desensitization in in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 1992; p. 1259-1264.
13. Fritz M, Speroff L. Endocrinología ginecológica. Clínica y esterilidad: Wolters Kluwer; 2006. 1349 p.
14. Wu HM, Chang HM, Leung, P. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Mechanisms of action and clinical applications in female reproduction. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2020; 60: 100876.
15. Böttcher B, Seeber B, Leyendecker G, Wildt L. Impact of the opioid system on the reproductive axis. *Fertility and Sterility*. 2017; 108 (2): 207-213.
16. Jaschke N, Lunger F, Wildt L, Seeber B. Beta endorphin in serum and follicular fluid of PCOS- and non-PCOS women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2018; 298: 217-222.

17. Fiddes J, Talmadge K. Structure, expression, and evolution of the genes for the human glycoprotein hormones. *Recent progress in hormone research*. 1984; 40: p. 43-78.
18. Vaitukaitis J, Ross T, Braunstein G, Rayford P. Gonadotropins and their subunits: basic and clinical studies. *Recent Progress in Hormone Research*. 1976; 40: 289-331.
19. Vantaman D, Vega M. Reproductive physiology and evolutive changes with women age. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2010; 21 (3): 348-362.
20. Brun del Re R, Del Pozo E, De Grandi P, Friesen H, Hinselmann M, Wyss H. Prolactin inhibition and suppression of puerperal lactation by a Br-erocryptine (CB 154). A comparison with estrogen. *Obstet Gynecol.* 1973; 41 (6): 884-90.
21. Valerie B, Jacques Y, Nadine B. Prolactin – a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15 (6): 356-365.
22. Jiménez Mendiguchía L, García Cano A, Rosillo Coronado M, Gomez Lozano , del Rey Mejias AL, Fresco Merino M, et al. Causes of hyperprolactinaemia in the primary care setting: How to optimise hyperprolactinaemia management. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed)*. 2022; 69 (10): 771-778.
23. Davis JR, White MR, Featherstone K. The Prolactin Gene: A Paradigm of Tissue-Specific Gene Regulation with Complex Temporal Transcription Dynamics. *Journal of Neuroendocrinology*. 2012; 24 (7): 977-990.
24. Owerbach D, Rutter W, Cooke N, Martial J, Shows T. The Prolactin Gene Is Located on Chromosome 6 in Humans. *Science*. 1981; 212 (4496): 815-816.
25. Abramicheva PA , Smirnova OV. Prolactin Receptor Isoforms as the Basis of Tissue-Specific Action of Prolactin in the Norm and Pathology. *Biochemistry(Moscow)*. 2019; 84 (4): 329-345.
26. Che Soh NA, Yaacob N, Omar J, Mohammed A, Shafii N, Tuan TS, et al. Global Prevalence of Macroprolactinemia among Patients with Hyperprolactinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research an Public Health*. 2020; 17 (21): 8199.
27. Alfayate R, Mauri M. Hormone assays: some aspects that endocrinologists should know. *Enocrinology and Nutrition*. 2008; 55 (2): 84-88.
28. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clinical biochem Reviews*. 2018; 39 (1): 3-16.
29. Instituto Mexicano del Seguro Socia [Internet]; 2013. Guías clínicas. Disponible de: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/644GER.pdf>.
30. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, Kleinberg D, Montori V, Schlechte J, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; 96 (2): 273-88.

31. Jesús FT. Fisiología humana: McGraw-Hill; 2020.
32. Felipe DGO. Manual de obstetricia y procedimientos medicoquirúrgico: McGraw-Hill; 2015.
33. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 15ª ed.: Mc Graw-Hill; 2021.
34. Barrett K, Barman S, Brooks H, Yuan J. Fisiología Medica. 26ª ed.: Mc Graw-Hill; 2020.
35. Stuart FI. Fisiología humana: McGraw-Hill; 2021.
36. Anderson R, Newton C, Anderson R, Millar R. Gonadotropins and Their Analogs: Current and Potential Clinical Applications. *Endocrine Reviews*. 2018; 39 (6): 911-937.
37. Millar RP. GnRHs and GnRH receptors. *Animal Reproduction Science*. 2005; 88 (1-2): 5-28.
38. Shaw ND, Histed SN, Srouji SS, Yang J, Lee H, Hall, JE.. Estrogen Negative Feedback on Gonadotropin Secretion: Evidence for a Direct Pituitary Effect in Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 95 (4): 1955-1961.
39. Freitas P, Corradi R, Greene, L. Physiology of the Hypothalamic Pituitary Gonadal Axis in the Male. *Urologic Clinics of North America*. 2016; 43 (2): 151-162.
40. Zhao S, Xu H, Wu X, Xia L, Li J, Zhang D, et al. The serum follicle stimulating hormone-to-luteinizing hormone ratios can predict assisted reproductive technology outcomes in women undergoing gonadotropin releasing hormone antagonist protocol. *Frontiers in Endocrinology*. 2023; 14: 1093954.
41. McGee E, Hsueh A. Initial and Cyclic Recruitment of Ovarian Follicles. *Endocrine Reviews*. 2000; 21 (2): 200-214.
42. Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL. Endocrinología de la reproducción: Fisiología, fisiopatología y manejo clínico. 8ª ed.: Elsevier; 2019. 1024 p.
43. Liu T, Huang Y, Lin H. YHHL. Estrogen disorders: Interpreting the abnormal regulation of aromatase in granulosa cells. *International Journal of Molecular Medicine*. 2021; 47 (5): 73.

Fundamentos de la infertilidad: definiciones, causas y factores

Jaime Paz Ávila^{1}*

José Eugenio Guerra Cárdenas^{1}*

Josefina Altamira García^{1}*

*Lizandro Guzmán Rico^{1**}*

La infertilidad se define como la incapacidad de concebir después de 12 meses de relaciones sexuales regulares y sin protección. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1 de cada 6 personas (~15 %) en el mundo sufre de este padecimiento. (1)

En México, en el 2010, se estimó que existían 1.5 millones de parejas con infertilidad, pero cada año esta cifra ha ido en aumento. El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en la Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 2023, reportó que la tasa de fecundidad de las mujeres entre 15 y 49 años descendió respecto a 2018. (2-3)

Debido a la gran prevalencia que presenta en la actualidad, es importante que se ofrezcan servicios de calidad para tratar la infertilidad y, además, que estos sean accesibles para la población. La OMS establece que la infertilidad tiene impactos sociales negativos en las vidas de las parejas que la padecen y, en particular, en las mujeres, que con frecuencia experimentan violencia, divorcio, estigma social, estrés emocional, depresión, ansiedad y baja autoestima. (1)

La infertilidad se puede deber a factores masculinos, femeninos, o incluso desconocidos. A lo largo de este capítulo, se describirán elementos relacionados con este padecimiento, como la etiología, epidemiología, manifestaciones y datos clínicos, posibles tratamientos e incluso se describirán conceptos clave para comprender los aspectos de este problema de salud pública.

Infertilidad: enfermedad caracterizada por la imposibilidad de establecer un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares y sin protección, o debido a un impedimento en la capacidad de reproducirse de una persona, ya sea como individuo o con su pareja. Las intervenciones en materia de fertilidad pueden iniciarse antes de un año en función de los antecedentes médicos,

¹Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero” * Docente, ** Estudiante.

sexuales y reproductivos, la edad, los hallazgos físicos y las pruebas de diagnóstico. La infertilidad es una enfermedad que genera una discapacidad debido a un impedimento funcional. (4)

El término esterilidad es usado como sinónimo para infertilidad por la OMS y lo define como un trastorno del aparato reproductor (masculino o femenino) que consiste en la incapacidad para lograr el embarazo tras 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección. (5)

En cambio, el *Glosario Internacional sobre Infertilidad y Cuidados de la Fertilidad* define la esterilidad como un estado permanente de infertilidad. (4)

Fertilidad: según el mismo autor, es la capacidad de establecer un embarazo clínico. La fecundabilidad se define como la probabilidad de que un embarazo, durante un único ciclo menstrual en una mujer con una exposición adecuada al semen y sin anticoncepción, culmine en un nacido vivo. En estudios poblacionales, se mide frecuentemente como una probabilidad mensual. Mientras que, la fecundidad se define clínicamente como la capacidad de tener un nacido vivo.

El *embarazo* es el estado de reproducción que comienza con la implantación de un embrión en una mujer y termina con la expulsión o extracción completa de todos los productos de la implantación. Se divide en 2 tipos, el *embarazo bioquímico*: diagnosticado únicamente por la detección de subunidad beta de gonadotropina coriónica humana (hCG) en suero u orina. Y el *embarazo clínico*: diagnosticado por la visualización ecográfica de uno o más sacos gestacionales o por signos clínicos definitivos. Además del embarazo intrauterino, puede incluir uno ectópico clínicamente documentado. (4)

Pérdida gestacional recurrente (PGR): El aborto espontáneo se define como la desaparición espontánea del feto antes de que alcance la viabilidad. Por lo tanto, el término incluye todas las pérdidas desde el momento de la concepción hasta las 24 semanas de gestación. La PGR se define como el aborto de dos o más embarazos y se clasifica en primaria, una PGR sin uno en curso previo (embarazo viable) más allá de las 24 semanas de gestación; y secundaria, es un episodio de PGR después de que progrese uno o más embarazos anteriores más allá de las 24 semanas de gestación. (6)

Epidemiología

La tasa global de fecundidad (TGF), definida como el número de hijos nacidos por mujer que vive hasta el final de los años fértiles (15-49 años), ha estado disminuyendo drásticamente durante décadas en muchos países. Para 2050 y 2100, respectivamente, el 77 % de los países predominantemente de ingresos altos y el 93 % de todos los países tendrán una TGF por debajo del nivel de reemplazo de 2.1

hijos por mujer. Sin incluir los efectos de la migración, se prevé que muchos países tengan una disminución de la población de más del 50 % entre 2017 y 2100. Entre 1990 y 2021, la tasa total de fecundidad mundial se redujo de 3.3 a 2.3; la fertilidad relativa disminuye aproximadamente a la mitad a los 40 años, en comparación con las mujeres de finales de sus 20 y principios de sus 30, el momento de máxima fertilidad. Según un informe estadounidense basado en > 120 000 tecnologías de reproducción asistida (TRA), la tasa de parto exitoso por transferencia de embrión disminuyó del 43.2 % en mujeres < 35 años al 15.1 % en mujeres de 41-42 años y al 5.9 % en mujeres > 42 años. La edad promedio en el último parto en la población general es de 40 a 41 años. (7-8)



Figura 1. Tasa de fecundidad mundial (9)

Fuente:

La edad y la fertilidad femenina

Fisiología de las mujeres en edad fértil

Durante la fase embrionaria, las células germinales inician su desarrollo entre la quinta y sexta semana de gestación. Entre 100 y 200 células germinales primordiales (CGP) se trasladan a la gónada embrionaria. Mediante mitosis, el número de CGP aumenta y se diferencian en ovogonias, un proceso que ocurre de manera gradual en el ovario fetal. Las ovogonias, son las células germinales que formarán los gametos femeninos durante la etapa reproductiva de la mujer. Estas células se multiplican por mitosis, alcanzando 7 millones en el ovario fetal a las 20 semanas de gestación.

La formación de los folículos primordiales, que implica la interacción entre las células somáticas y el ovocito, se debe a que las células pregranulosas presentan en su superficie una proteína llamada *Stem Cell Factor* (SCF), que actúa como ligando para una proteína receptora específica en la membrana del ovocito. Este reconocimiento molecular es crucial para la correcta formación de los folículos primordiales. Sin esta interacción, los folículos no se forman y tanto el ovocito como las células somáticas mueren por apoptosis.

Hacia el final de la gestación, todos los ovocitos I en el ovario fetal están en la profase I de la meiosis (primer reposo meiótico) y forman parte del folículo primordial. Al nacer, la cantidad de folículos primordiales en ambos ovarios es de aproximadamente 2 millones, constituyendo así el potencial reproductivo de la mujer. El ovario permanece inactivo hasta que comienza la etapa puberal.

El inicio de esta se marca con la pulsación de GnRH. El promedio de aparición de la menarquia es de 12.7 años con una desviación estándar de 1.3 años. Durante la menarquía, no se ha establecido aún la retroalimentación positiva del estradiol en el eje, lo que hace que la ovulación sea poco frecuente. El sangrado uterino puede variar en ciclicidad hasta que el aumento de LH sea inducido por el pico de estrógenos, lo que desencadena la ovulación.

Se acepta que el primer indicio endocrinológico del envejecimiento reproductivo, que señala el inicio de la transición menopáusica, es el aumento de los niveles de FSH, especialmente en la fase folicular temprana. En este periodo, la mujer aún presenta ciclos menstruales regulares y no muestra síntomas de perimenopausia. No obstante, diversos estudios han demostrado una reducción significativa en los niveles de inhibina B durante la fase folicular en mujeres de edad reproductiva avanzada con ciclos ovulatorios, acompañada de un aumento en los niveles de FSH. La inhibina B en la circulación proviene de los folículos preantrales y antrales pequeños, y su disminución se ha asociado con la reducción en el número de folículos en el ovario.

Al analizar el comportamiento de la AMH a lo largo de la vida reproductiva de la mujer, se ha observado que sus niveles permanecen estables entre los 18 y 29 años. Sin embargo, a los 37 años, se produce una disminución del 50 % en los niveles de AMH, mientras que los niveles de FSH muestran cambios mínimos durante el mismo periodo. Por lo tanto, los cambios en los niveles de AMH suelen ser los primeros en notarse, seguidos por las variaciones en la inhibina sérica y, finalmente, por un aumento en los niveles de FSH en mujeres con falla ovárica parcial.

Los folículos responden de manera diferente a los factores que estimulan la proliferación celular, su crecimiento, diferenciación y apoptosis; solo algunos logran llegar a la ovulación. Como resultado, el número de ovocitos/folículos disminuye exponencialmente con la edad, con una aceleración significativa en la tasa de pérdida a partir de los 37-38 años. Al llegar a la menopausia, el número de folículos se reduce a 1 000 o menos, lo que resulta insuficiente para mantener el proceso hormonal cíclico necesario para la menstruación.

A medida que la mujer se acerca a la depleción folicular y el número de folículos primarios y antrales cae por debajo de ciertos umbrales, el ciclo menstrual inicialmente se acorta debido a una fase folicular y una ovulación más temprana,

como resultado de los cambios en los niveles de FSH. Esto es seguido por la ruptura del ciclo menstrual regular, con periodos de oligomenorrea y un aumento en los niveles de gonadotrofinas; finalmente, conduce a la falla ovárica completa o menopausia.

Mecanismos de la disminución en la fertilidad femenina relacionada con la edad

La fertilidad comienza a disminuir después de los 37 años (aunque existe una variación considerable) y es poco frecuente que se produzca un embarazo después de los 45. Cada mujer nace con alrededor de 1 a 2 millones de ovocitos en forma de folículos primordiales en sus ovarios. Después del nacimiento, este grupo disminuye de manera gradual y continua. Este proceso de agotamiento se acelera y se combina con una disminución en la calidad de los ovocitos después de 31 años, lo que lleva a una pérdida gradual de la fecundidad. Al mismo tiempo, la producción de la principal familia de esteroides gonadales ováricos, los estrógenos, disminuye con el agotamiento de los folículos ováricos. Cuando el número de folículos ováricos cae por debajo de 1 000, la mujer alcanza la esterilidad natural, también conocida como menopausia, que ocurre a una edad aproximada de 50 años.

Este fenómeno clínico en el número de folículos ováricos es tan bajo, que no hay niveles suficientes de estrógenos para provocar una mayor actividad ovárica y estimulación del revestimiento del útero para dar lugar a un sangrado menstrual cíclico. Aunque es necesaria la ausencia de periodos espontáneos consecutivos (y no estar embarazada) durante más de 12 meses para definirlo como una menopausia clínica. (10)

Disminución en la cantidad y calidad de los folículos ováricos: consecuencias

Durante el ciclo menstrual, los folículos ováricos favorecen la maduración de los ovocitos, que son los gametos femeninos que contienen toda la información genética y almacenan los nutrientes esenciales para el desarrollo del embrión tras una fecundación exitosa. Por lo tanto, una mayor cantidad de folículos ováricos y una mejor calidad folicular indican una vida reproductiva más prolongada. El número de folículos ováricos es finito al nacer en una niña, lo que comprende toda la reserva ovárica para su vida. A medida que la mujer envejece, los folículos son reclutados constantemente para la maduración, o bien, alcanzan la ovulación (~400) o (la mayoría) sufren atresia. Junto con esta disminución en el número de folículos, la calidad también disminuye con la edad. Se ha propuesto que esto se debe a anomalías en el ensamblaje del huso meiótico y la distribución cromosómica

en los ovocitos, así como a la disfunción mitocondrial tanto en los ovocitos como en las células foliculares circundantes. Estos cambios biológicos están asociados con el avance de la edad materna y acompañados por la disminución de las funciones de esteroidogénesis ovárica debido a la foliculogénesis ovárica disfuncional.

Los embarazos en mujeres de edad materna avanzada están asociados a mayores riesgos de complicaciones obstétricas en la madre, como diabetes gestacional, preeclampsia, hipertensión; y mayores riesgos de problemas fetales como aneuploidía, síndrome de Down y otras malformaciones congénitas. Esto se asocia con la disminución de la calidad del folículo ovárico, lo que da como resultado ovocitos de peor calidad durante el envejecimiento materno. (10)

Ovocitos cambios moleculares en el envejecimiento

Cohesinas

Los mecanismos que garantizan una división meiótica precisa y la segregación cromosómica son esenciales durante el desarrollo de los ovocitos para prevenir la aneuploidía. La aneuploidía resultante de la segregación incorrecta de los cromosomas puede provocar abortos espontáneos, anomalías congénitas e infertilidad. Las cohesinas son complejos multiproteicos que median la cohesión entre los brazos de las cromátidas hermanas y en los centrómeros durante la mitosis y la meiosis. Las cohesinas en ovocitos más viejos son más susceptibles a la eliminación por la separasa, una cisteína proteasa que escinde la subunidad de cohesión REC8. Su disminución conduce a una mayor frecuencia de segregación incorrecta de cromosomas, separación prematura de cromátidas y aneuploidía. (11)

Errores de recombinación

Una de las características distintivas y críticas de la meiosis es el proceso de recombinación homóloga. Este proceso, que incluye la formación de roturas de doble cadena de ADN (DSB) y la reparación como entrecruzamientos entre cromosomas homólogos, da lugar a la diversidad genética de los gametos y, en última instancia, a la descendencia. Cuando los entrecruzamientos ocurren demasiado cerca del centrómero, existe un mayor riesgo de segregación incorrecta. Las mujeres mayores tienen más intercambios cerca del centrómero, lo que resulta en una segregación incorrecta y aneuploidía. Como resultado de esta, cerca del final de la vida reproductiva de una mujer, al menos el 50 % de los embarazos son trisómicos o monosómicos. (11)

Daño al ADN

A medida que los organismos envejecen, los mecanismos celulares que reparan el daño del ADN se vuelven menos efectivos. Lo anterior daña el ADN, disminuye sus posibilidades de reparación y aumenta la acumulación de mutaciones. En los ovocitos, esto podría resultar en mala calidad, apoptosis y, en última instancia, infertilidad y aborto espontáneo. (11)

Disfunción mitocondrial

La teoría del envejecimiento por radicales libres mitocondriales plantea la noción de que los altos niveles de ROS causan daño oxidativo, lo que lleva a mutaciones del ADNmt en las células; esto afecta negativamente la producción y función de las proteínas de la cadena de transporte de electrones. Dado que las mitocondrias tienen mecanismos limitados de reparación del ADN, las mutaciones se acumulan en las células con la edad a una tasa exponencial, casi 25 veces la del ADN nuclear. Se ha propuesto que la acumulación de mutaciones del ADNmt compromete la fosforilación oxidativa y aumenta las ROS, lo que resulta en un aumento del número de copias del ADNmt para compensar estos efectos. Por lo tanto, el número de copias y el contenido de ATP, también se han utilizado como parámetros para evaluar el envejecimiento en los ovocitos.

Investigaciones recientes sugieren que un número elevado de copias está más estrechamente correlacionado con el envejecimiento ovárico. Se encontró que los embriones de preimplantación del día 3 y del día 5 de mujeres mayores sometidas a FIV tenían un mayor número de copias en comparación con los de mujeres más jóvenes cuando se analizaron mediante hibridación genómica comparativa de matriz, PCR y secuenciación de próxima generación. Además de que los embriones aneuploides de mujeres, independientemente de la edad, tenían un mayor número de copias en comparación con los embriones euploides. En consecuencia, las mujeres con un mayor número de copias de ADNmt de sus embriones tuvieron menores tasas de implantación con FIV. (11)

Factores genéticos

Los primeros estudios de factores genéticos que demuestran una clara asociación entre el envejecimiento ovárico y los factores genéticos, identificaron una premutación de FMR1 en mujeres con insuficiencia ovárica prematura. La premutación de FMR1 es responsable del 2 al 11 % de los casos de IOP en la población caucásica, un riesgo 20 veces mayor en comparación con las mujeres sin una mutación. (11)

Menopausia

Esta causa un desfase en la vida reproductiva de la vida somática en las mujeres, lo que lleva a la senescencia reproductiva debido a una privación repentina de estrógenos séricos. En la biología es un evento raro, puesto que solo está presente en tres especies de mamíferos, y el *Homo sapiens* es el único mamífero terrestre que sufre menopausia. Estas especies están asociadas con una vida útil más larga en comparación con la mayoría de las que no tienen una vida útil posreproductiva larga. (10)

Estrógeno: vías de señalización antiinflamatorias

El estrógeno se une directamente a sus receptores (ER), ER α o ER β , lo que lleva a su translocación al núcleo para dirigirse a genes impulsados por promotores que contienen elementos sensibles al estrógeno (ERE) e interrumpen la cascada inflamatoria al prevenir la activación transcripcional de NF- κ B. (12) La interrupción de NF- κ B tiene un profundo efecto en la síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias como TNF α , IL6 e IL1 β . Además, el estrógeno (reemplazo in vivo exógeno de 17 β -estradiol, pero no de progesterona) modula la expresión de la superficie celular del receptor tipo Toll 4 (TLR4) en macrófagos, lo que es fundamental para el fenotipo de polarización proinflamatoria (M1) y la secreción de citocinas que lo acompaña. (10, 13)

Pruebas de reserva ovárica

Principios rectores en la evaluación de la esterilidad

El estudio de una pareja infértil se debe efectuar luego de un año sin lograr un embarazo teniendo relaciones sexuales frecuentes y sin protección. La evaluación debe ser hecha a los dos miembros de la pareja en paralelo ya que aproximadamente el 30% de las causas de infertilidad son femeninas puras, el 30% son masculinas puras y en alrededor del 30% de los casos existen causas compartidas de infertilidad. El 10% restante es lo que se denomina infertilidad de causa desconocida o idiopática. Como en el estudio de cualquier enfermedad, siempre se debe comenzar con una buena anamnesis y examen físico, para luego dar paso a los complementarios. Son tres los principales factores que se deben estudiar en la pareja infértil: efectiva ovulación de ovocitos de buena calidad, adecuada producción de espermatozoides (cantidad y calidad) y si ambos gametos son capaces de encontrarse e interactuar de una forma adecuada en el tracto genital femenino. (14)

Historia de infertilidad

Intentos de concepción actuales

- Duración del tiempo de relaciones sexuales sin protección.
- Frecuencia de coito.
- Uso de monitoreo de la ovulación.
- Estado de la pareja y si contribuye con esperma u ovocitos a los esfuerzos reproductivos de la paciente.
- Presencia de disfunción sexual, incluyendo: disminución de la libido, disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria, dispareunia, vaginismo. (15)

Historial de fertilidad previo

- Historial de intentos previos de concepción.
- Periodos previos de relaciones sexuales sin anticoncepción o con anticoncepción de baja eficacia.
- Cualquier evaluación o tratamiento de fertilidad previo. (15)

Historia ginecológica

Antecedentes menstruales

- Edad de la menarquia.
- Duración (rango) del ciclo y cantidad de sangrado.
- Presencia de sangrado intermenstrual.
- Presencia de dismenorrea.
- Presencia de molimina. (15)

Antecedentes ginecológicos generales

- Antecedentes de detección de cáncer de cuello uterino, incluidos los tratamientos relacionados.
- Uso de anticonceptivos, incluido el tipo y la duración.
- Infecciones de transmisión sexual o enfermedad inflamatoria pélvica.
- Dispareunia o dolor pélvico crónico.
- Antecedentes de detección anormal de cáncer de cuello uterino (prueba de Papanicolaou ± prueba del virus del papiloma humano). (15)

Historia obstétrica

- Número total de embarazos y resultados, incluidos: aborto bioquímico, aborto clínico, embarazo de ubicación desconocida, interrupciones, embarazo ectópico, muerte fetal, nacimiento vivo.
- Concepción con pareja actual o anterior.

- Detalles de cualquier tratamiento de fertilidad requerido.
- Complicaciones obstétricas, incluidas: diabetes gestacional, trastornos hipertensivos, parto prematuro, enfermedad placentaria, restricción del crecimiento intrauterino.
- Enfermedad congénita o defectos de nacimiento en la descendencia. (15)

Historial médico

Antecedentes médicos y quirúrgicos

- Trastornos médicos con especial atención a trastornos endocrinos, autoinmunes, genéticos, psiquiátricos o malignos.
- Los antecedentes endocrinos deben incluir la evaluación de la tiroides y la presencia de galactorrea e hirsutismo.
- Hospitalizaciones previas.
- Procedimientos quirúrgicos. (15)

Medicamentos y alergias

- Uso de medicamentos gonadotóxicos o radioterapia.
- Medicamentos actuales, incluidos los suplementos.
- Alergias conocidas a medicamentos y tipo de reacción. (15)

Historia familiar

Cualquier miembro de la familia con antecedentes conocidos de:

- Trastornos hereditarios.
- Endocrinopatías.
- Defectos de nacimiento.
- Retraso del desarrollo.
- Infertilidad.
- Menopausia precoz (< 40 años de edad).
- Abortos espontáneos múltiples.
- Síndromes de cáncer hereditario. (15)

Historia social

- Ocupación y posible exposición a agentes tóxicos.
- Uso de tabaco, alcohol o drogas recreativas.
- Antecedentes de trauma psicológico, físico o sexual.
- Identidad de género.
- Raza y etnia.
- Hábitos de dieta y ejercicio. (15)

Historial masculino

- Historial de fertilidad.
- Historial urológico.
- Historial médico y quirúrgico (incluido el historial endocrino).
- Medicamentos actuales, incluidos los suplementos.
- Uso de esteroides exógenos.
- Disfunción sexual.
- Historial social.
- Historial familiar. (15)

Tabla 1. Pruebas de detección selectiva

Examen	Cuándo considerarlo	Para evaluar	Consideraciones adicionales
Examen de la piel	<ul style="list-style-type: none"> • Polimenorrea • Oligomenorrea • Amenorrea • Signos o síntomas de exceso de andrógenos (por ejemplo, hirsutismo, acné, pérdida de cabello del cuero cabelludo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hirsutismo • Acné • Alopecia androgénica • Acantosis nigricans 	<p>Evaluar la evidencia de exceso bioquímico de andrógenos (hiperandrogenemia); y trastornos similares/imitadores, incluyendo disfunción tiroidea, hiperprolactinemia e hiperplasia suprarrenal no clásica con deficiencia de 21-hidroxilasa.</p>
Examen de tiroides	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de función tiroidea anormales • Bocio 	<p>Textura y tamaño de la tiroides y presencia de nodularidad, dolor a la palpación o adenopatía cervical</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Remitir al paciente a una ecografía de tiroides si informa un crecimiento rápido de la tiroides o si el examen identifica nodularidad, asimetría o dolor a la palpación. • Remitir al paciente a un especialista. • La aspiración con aguja fina también puede estar indicada según los hallazgos del examen y la ecografía.
Examen de mama	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor en los senos • Masa en el seno • Secreción del pezón 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad palpable • Masas • Cambios en la piel • Secreción del pezón expresada o espontánea 	<ul style="list-style-type: none"> • Remitir a la paciente a una ecografía mamaria. La ecografía es la modalidad inicial preferida en mujeres < 30 años y la mamografía diagnóstica es la preferida en mujeres ≥ 30 años.

Examen	Cuándo considerarlo	Para evaluar	Consideraciones adicionales
Examen con especulo	<ul style="list-style-type: none"> • Dispareunia • Manchado poscoital 	Anomalías vaginales y cervicales <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones • Pólipos cervicales 	
Exploración bimanual	<ul style="list-style-type: none"> • No está indicado de forma rutinaria para la evaluación de la infertilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad • Masas rectovaginales o nodularidad • Masas uterinas • Masas ováricas 	<ul style="list-style-type: none"> • Un examen pélvico bimanual rara vez agregará información clínica a la evaluación de la infertilidad que no pueda evaluarse con una ecografía pélvica. Realícelo como complemento de la ecografía cuando un examen táctil pueda agregar información útil adicional a la evaluación.

Fuente: (15).

Tabla 2. Causas de infertilidad y esterilidad

	Posibles pruebas de rutina	Pruebas no recomendadas de forma rutinaria	Consideraciones adicionales
Ovulación	Historial menstrual Si no es determinante, considere: <ul style="list-style-type: none"> • Progesterona lútea • Kits de predicción de ovulación • Ecografía transvaginal 	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura corporal basal • Biopsia endometrial 	La historia menstrual es suficiente para establecer un patrón menstrual ovulatorio. No se requieren pruebas de ovulación adicionales cuando la historia es claramente anormal o normal. Si la historia menstrual es claramente anormal, se indican pruebas adicionales para determinar la causa.
Reserva ovárica	<ul style="list-style-type: none"> • Hormona antimülleriana • Recuento de folículos antrales • Hormona folículo estimulante basal y estradiol 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibina B • Prueba de provocación con citrato de clomifeno 	La reserva ovárica es un mal predictor de la fertilidad, pero puede utilizarse para orientar los tratamientos de fertilidad.

	Posibles pruebas de rutina	Pruebas no recomendadas de forma rutinaria	Consideraciones adicionales
Otros sistemas endocrinos	<ul style="list-style-type: none"> • Hormona estimulante de la tiroides 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolactina 	<ul style="list-style-type: none"> • La prolactina está indicada en mujeres con galactorrea u oligomenorrea. • Si la hormona estimulante de la tiroides es anormal, se justifica la evaluación de T4 libre y autoanticuerpos tiroideos. • Si hay signos de exceso de andrógenos u oligomenorrea, verifique la testosterona total y libre sérica y la 17 hidroxiprogesterona. • Si la testosterona es > 200 ng/ml, ecografía de los ovarios y tomografía computarizada de las glándulas suprarrenales para excluir neoplasia secretora de andrógenos. • Si la 17 hidroxiprogesterona es > 200 ng/dl, realice una prueba de estimulación de la hormona adrenocorticotrópica aguda para excluir hiperplasia suprarrenal no clásica deficiente en 21-hidroxilasa.
Útero	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía transvaginal • Ecografía con infusión salina • Histerosalpingografía • Histeroscopia 	<ul style="list-style-type: none"> • Imágenes por resonancia magnética 	<ul style="list-style-type: none"> • La resonancia magnética puede estar indicada como seguimiento para evaluar más a fondo las anomalías encontradas mediante otras modalidades de diagnóstico por imágenes.
Permeabilidad de las trompas de Falopio	<ul style="list-style-type: none"> • Histerosalpingografía • Ecografía con contraste de histerosalpingografía • Prueba de anticuerpos contra <i>Chlamydia trachomatis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Laparoscopia con cromopertubación 	<ul style="list-style-type: none"> • La laparoscopia con cromopertubación es adecuada si la cirugía ya se está realizando para una indicación separada. • Una prueba de anticuerpos de <i>Chlamydia</i> positiva puede requerir una evaluación adicional para confirmar que las trompas no están permeables.

Fuente: (16).

Factor masculino

La infertilidad masculina es la imposibilidad de establecer un embarazo clínico debido a factores masculinos. Estos suelen dividirse en 4 categorías:

- Trastornos hipotálamo-hipofisarios (1-2 %)
- Trastornos gonadales primarios (30-40 %)
- Trastornos en el transporte de espermatozoides (10-20 %)
- Idiopáticos (40-50 %). (16)

Se denomina infertilidad masculina primaria cuando un hombre cumple con los criterios para ser clasificado como infértil, y, además, nunca ha generado un embarazo clínico. La infertilidad masculina secundaria es la incapacidad de un hombre para generar un embarazo clínico, pero que tiene el antecedente de haber generado uno. (4)

Las causas de la infertilidad por factor masculino se describirán en breve. Sin embargo, algunos términos importantes que se deben conocer al hablar de la causa se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Alteraciones en la calidad del semen y sus parámetros normales

Aspermia	Ausencia total de semen, ausencia de eyaculación.
Astenozoospermia	Disminución o ausencia de la motilidad de los espermatozoides.
Azoospermia	Ausencia de espermatozoides en el semen.
Criptozoospermia	Cantidad de espermatozoides inferior a 100 000 por mililitro de semen.
Leucocitospermia, piospermia	Aumento de glóbulos blancos en el semen (> 1 000 000/ ml de semen).
Necrozoospermia	Presencia de menos del 58 % de espermatozoides vivos en el semen.
Normozoospermia	Todos los parámetros del semen se encuentran en valores normales: <ul style="list-style-type: none">• Volumen > 2 ml.• Concentración > 20 millones/ml de espermatozoides.• Motilidad de los espermatozoides > 50 % progresiva o > 25 % rápidamente progresiva.• Morfología de los espermatozoides > 15 % se encuentran en formas normales.• Glóbulos blancos < 1 millón/ml.
Oligoastenoteratospermia	Cantidad baja de espermatozoides junto con alteraciones en su motilidad y morfología.

Oligozoospermia	Número reducido de espermatozoides. Leve a moderado: 5-20 millones/ml de semen. Grave: < 5 millones/ml de semen.
Teratozoospermia	Alteraciones en la morfología de los espermatozoides.

Fuente: (17).

Conclusiones

La infertilidad constituye una entidad clínica compleja cuya atención requiere un abordaje multidisciplinario, sistemático y enfocado en la pareja. Además de ser una preocupación individual, representa un problema de salud pública con implicaciones psicosociales profundas, particularmente en países donde el acceso a técnicas de reproducción asistida continúa siendo limitado. Por ello su abordaje debe ser integral, considerando causas femeninas, masculinas y mixtas, a través del uso de herramientas diagnósticas actuales, accesibles y validadas.

El envejecimiento ovárico representa el principal determinante fisiológico de la disminución de la fertilidad femenina. La reducción progresiva en la cantidad y calidad de los ovocitos, junto con alteraciones moleculares como daño al ADN, disfunción mitocondrial y errores en la meiosis, condicionan tasas más bajas de implantación y mayores riesgos reproductivos. Por otro lado, la infertilidad masculina, con frecuencia subestimada, requiere una evaluación sistemática, ya que puede ser consecuencia de alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada, trastornos gonadales primarios, defectos en el transporte de espermatozoides o incluso por causas idiopáticas.

Además, debido al gran número de parejas que presentan etiologías mixtas o idiopáticas, se destaca la necesidad de aplicar criterios diagnósticos actualizados, realizar pruebas de reserva ovárica y estudiar la funcionalidad tubárica, al igual que la calidad del semen con métodos validados y costo-efectivos. Este conocimiento es de gran relevancia y aplicación en el asesoramiento reproductivo, el diseño de estrategias terapéuticas y la derivación oportuna a unidades de reproducción asistida. El abordaje informado, empático y basado en la evidencia permite no solo mejorar tasas de éxito, sino también reducir el impacto emocional y económico de la infertilidad en las personas que la padecen.

Por tanto, este capítulo ofrece un marco clínico relevante para el entendimiento integral de la infertilidad, resaltando su fisiopatología, causas, evaluación diagnóstica y puntos clave en la intervención médica. El dominio de estos conceptos resulta esencial no solo para el ginecólogo en contextos especializados, sino también para el médico general que actúa como primer punto de contacto en la atención de parejas que requieren orientación reproductiva.

Referencias

1. WHO. 1 in 6 people globally affected by infertility: WHO. 2023 Apr 04.
2. Soriano-Ortega KP, Carballo-Mondragón E, Roque-Sánchez AM, Durán-Monterrosas L, Kably-Ambe A. Percepción de fertilidad de mujeres en edad reproductiva de acuerdo a su edad. *Ginecol Obstet Mex.* 2017; 85 (6): 364-373. Disponible de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000600364
3. INEGI. Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 2023 [Internet]. 2024. Disponible de: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/ENADID/ENADID2023.pdf>
4. Belén M, Marín-Briggiler C, Alaluf MG, Martínez G, Estofan GM. Spanish translation of the International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *JBRA Assist Reprod.* 2023; (2): 292-313. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10279428/>
5. World Health Organization [Internet]. Infertility fact sheet. [citado 08 agosto 2024]. Disponible de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.
6. Atik RB, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction Open.* 2018; (2). Disponible de: <https://academic.oup.com/hropen/article/2018/2/hoy004/4963604>
7. C J M Fauser , Adamson GD, Boivin J, Chambers GM, de Geyter , Dyer S, et al. Declining global fertility rates and the implications for family planning and family building: an IFFS consensus document based on a narrative review of the literature. *Human Reproduction Update.* 2024;: p. 153-173. Disponible de: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac056>
8. Eftekhari Moghadam R, Taheri Moghadam M, Hemadi, Saki G. Oocyte quality and aging. *JBRA Assisted Reproduction.* 2022; 26 (2): 105-122. Disponible de: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220021>
9. Banco Mundial. [Internet]. Global total fertility rate (children per woman). 2024. Disponible de: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.TFRT.IN>.
10. Dong L, Teh DB, Kennedy BK, Huang Z. Unraveling female reproductive senescence to enhance healthy longevity. *Cell Res* [Internet]. 2023; 33 (1): 11-29. Disponible de: doi: 10.1038/s41422-022-00718-7.
11. Park SU, Walsh L, Berkowitz KM. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction* [Internet]. 2021; 162 (2): 19-33. Disponible de: <https://doi.org/10.1530/REP-21-0022>
12. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2012, Mayo; 38 (2-3): 282-291. Disponible de: doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.013.

13. Rettew JA, McCall SH, Marriott I. GPR30/GPER-1 mediates rapid decreases in TLR4 expression on murine macrophages. *Molecular and Cellular Endocrinology* [Internet]. 2010 Octubre; 328 (1-2): 87-92. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.07.017>
14. Masoli D. Diagnóstico de la infertilidad: estudio de la pareja infértil. *Rev Méd Clín Las Condes* [Internet]. 2010; 21 (3): 363-367. Disponible de: https://www.clinicalascondes.cl/.../2_Fisiologia_Vantman-2.pdf
15. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2021; 116 (5): e1. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.010>
16. Taylor HS, Pal L, Seli E. *Speroffs Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9a. ed. Wolters Kluwer; 2019. 1487 p.
17. Agarwal A, Sharma RK, Gupta S, Boitrelle F, Finelli R, Parekh N. Sperm Vitality and Necrozoospermia: Diagnosis, Management, and Results of a Global Survey of Clinical Practice. *The World Journal of Men s Health* [Internet]. 2021; 40 (2): 228-242. Disponible de: <https://doi.org/10.5534/wjmh.210149>

Jaime Paz Ávila^{1}*

Francisco Vázquez Nava^{1}*

Brian González Pérez^{1}*

*Hannia Paulina Rosas Anaya^{1**}*

Trastornos hipotálamo-hipofisarios causantes de infertilidad masculina

Deficiencia aislada idiopática de gonadotropinas

La deficiencia aislada idiopática de gonadotropinas, también conocida como hipogonadismo hipogonadotrópico (HH), causa una ausencia o deficiencia en la secreción hipotalámica de GnRH y es la causa congénita más común de infertilidad masculina. (1) Es un trastorno hereditario poco común que tiene una incidencia de 1:125 000 en mujeres y 1:30 000 en hombres (2).

El paciente con HH puede presentar un olfato normal (HH normósica, presente en el 40 % de los casos) o anosmia (60 % de los casos). La presentación clínica de HH con la presencia de alteración en el olfato se conoce como síndrome de Kallman. (3)

Este trastorno puede manifestarse en la infancia, la adolescencia o la edad adulta con las siguientes manifestaciones clínicas: (3)

- En la infancia, los niños suelen tener micropene y criptorquidia.
- En el examen físico, los adolescentes y adultos tienen evidencia clínica de hipogonadismo y maduración sexual incompleta.
- Los adultos tienden a tener volumen testicular prepuberal (< 4 ml), ausencia de características sexuales secundarias (por ejemplo, crecimiento de vello facial y axilar, voz grave), disminución de la masa muscular, disminución de la libido, disfunción eréctil e infertilidad.

Respecto al manejo de esta enfermedad, para inducir y mantener las características sexuales secundarias, se recomienda aumentar gradualmente las dosis de testosterona o inyecciones de gonadotropina coriónica humana (hCG) en los hombres, mientras

¹Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero” * Docente, ** Estudiante.

que, para estimular la espermatogénesis, se recomienda la administración de gonadotropinas o terapia pulsátil con GnRH. Si la concepción sigue sin lograrse, a pesar de que el tratamiento haya favorecido la espermatogénesis, la fertilización in vitro puede ser una opción. (3)

Síndrome de Kallman

Este síndrome se caracteriza por la presencia de hipogonadismo hipogonadotrópico junto con una alteración en el sentido del olfato (anosmia) debido a un defecto anatómico en el primer par craneal (nervio olfatorio). Este síndrome es más común en hombres que en mujeres y causa que los pacientes presenten un déficit de la hormona GnRH, la cual da como resultado una disminución de los niveles de esteroides sexuales, llevando a una falta de madurez sexual y a la ausencia de características sexuales secundarias. (4-5)

El tratamiento implica una terapia de reemplazo hormonal de por vida. Sin embargo, en los infantes varones, la cirugía para corregir los testículos no descendidos o el tratamiento hormonal temprano están indicados. A largo plazo, estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis debido a su menor producción de hormonas sexuales, por lo que se les recetan suplementos de vitamina D y bifosfonatos. (5)

Son genes que codifican moléculas o receptores de adhesión a la superficie celular, que son necesarios para la migración normal de neuronas GnRH desde la placoda olfatoria hasta el hipotálamo. (1)

Tabla 1. Mutaciones de un solo gen relacionadas con infertilidad (debido al desarrollo de hipogonadismo hipogonadotrópico)

Genes	Consecuencia de la mutación
TAC3, TACR3, KISS1, KISS1R, GNRH1	Afectación en el generador de impulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).
ANOS1, FGFR1, FGF8, FGF 17, PROK2, PROKR2, HS6ST1, CHD7, SEMA3A, SEMA3E, IGSF10, SMCHD1, CCDC141, FEZF1, SMCHD1, WDR11, IL17RD, IGSF10, KLB, FLRT3, SPRY4 *	Desarrollo de síndrome de Kallman.
NR0B1, HESX1, LHX3, PROP1, SOX2, NR5A1	Afectación hipotalámica-pituitaria.
FSHB, LHB, GnRHR	Afectación gonadotrópica aislada.

Fuente: (6).

Los tumores hipotalámicos o hipofisarios pueden distorsionar el tallo hipofisario o comprimir y suprimir los gonadotropos hipofisarios (células especializadas de la hipófisis anterior que sintetizan y secretan LH y FSH). (1)

Los craneofaringiomas son tumores benignos que crecen cerca de la glándula pituitaria. Suelen afectar al tallo hipofisario, la estructura que conecta con el hipotálamo y, por consiguiente, son tumores que pueden causar una insuficiencia hormonal o incluso una disfunción hipotalámica. Estos se encuentran con mayor frecuencia en niños de entre 5 y 14 años. Sin embargo, los adultos mayores de 50 años también pueden desarrollarlos. El tratamiento de un craneofaringioma se lleva a cabo a partir de la extirpación quirúrgica del tumor mediante una craneotomía. (7-8)

Los adenomas hipofisarios son tumores de la hipófisis anterior y en su mayoría son de crecimiento lento y benignos. Estos tumores son clasificados según el tamaño o la célula de origen. Un microadenoma es un tumor de menos de 10 mm, mientras que el macroadenoma describe un tumor de más de 10 mm y aquellos que miden más de 40 mm son clasificados como tumores hipofisarios gigantes. Los adenomas hipofisarios pueden ser funcionales o no funcionales. Los primeros son aquellos en los que el tipo de célula que los compone provoca un aumento de la secreción de una o múltiples hormonas de la hipófisis anterior. Alternativamente, los no funcionales son aquellos que no secretan hormonas, pero potencialmente pueden comprimir las áreas circundantes de la hipófisis anterior y provocar deficiencias hormonales. (9)

Enfermedades infiltrantes (sarcoidosis, histiocitosis, siderosis de transfusión, hemocromatosis)

Las enfermedades infiltrativas del hipotálamo o la hipófisis pueden inhibir la GnRH o secreción de gonadotropinas hipofisarias y por consiguiente favorecer el desarrollo de un hipogonadismo hipogonadotrópico (1,10-11).

Hiperprolactinemia y fármacos

Hoy en día se conoce que la hiperprolactinemia frecuentemente induce el hipogonadismo en hombres, ya que es capaz de suprimir la secreción de gonadotropinas. El mejor tratamiento se basa en la administración de bromocriptina, ya que mejora los síntomas que previamente no habían cambiado mediante operación o radioterapia. La bromocriptina logra reducir los niveles séricos de prolactina y elevar la testosterona sérica. (12) Por otro lado, el tratamiento con análogos de GnRH (por ejemplo, para el cáncer de próstata), andrógenos (por ejemplo, esteroides anabólicos), glucocorticoides, u opiáceos, igualmente pueden suprimir la secreción de gonadotropinas. (1, 13, 14, 15, 17)

Enfermedades o lesiones importantes/graves

En pacientes críticos ocurren cambios en los ejes suprarrenal y tiroideo. Sin embargo, anteriormente, la relación entre la supresión del eje gonadal y la gravedad de la enfermedad no se encontraba bien definida. En un estudio se identificó que el grado de supresión central y periférica del eje reproductivo en la enfermedad aguda está relacionado con la gravedad de la enfermedad. Esta supresión es externa a otros factores que alteran el eje reproductivo, independientemente de una enfermedad crítica (por ejemplo, edad, fármacos, traumatismo craneoencefálico, insuficiencia hepática, etcétera) ya que en el estudio no estaban incluidos pacientes que contaran con dichos factores. Estos hallazgos documentan una respuesta endócrina general a la enfermedad aguda que involucra varios ejes y que se clasifica según la gravedad de la enfermedad. (18)

Igualmente, se ha identificado que una disfunción hipotálamohipofisaria puede surgir como consecuencia poco reconocida de una lesión cerebral traumática y una hemorragia subaracnoidea. (19)

Enfermedad sistémica crónica o desnutrición

Las enfermedades sistémicas crónicas (p. ej., diabetes *mellitus*) o la desnutrición también se han asociado con el hipogonadismo hipogonadotrópico. (1)

El hipogonadismo se encuentra comúnmente en hombres que padecen diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y cada vez se reconoce aún más en muchos estudios. (20) Puede representar un alto riesgo para el desarrollo de diabetes y síndrome metabólico a través de varios mecanismos que incluyen alteraciones en la composición corporal, polimorfismo en los receptores de andrógenos, transporte de glucosa y disminución del efecto antioxidante. Sin embargo, la diabetes y el síndrome metabólico pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de hipogonadismo a través de ciertos mecanismos similares, principalmente, el aumento de peso corporal, la disminución de los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), la supresión de la liberación de gonadotropinas o de la secreción de testosterona de las células de Leydig, la inhibición mediada por citoquinas de la liberación del esteroide testicular y un aumento en la actividad de la aromatasas que conduce a un excedente relativo de estrógeno. (21-24)

Infecciones (por ejemplo, meningitis)

Las infecciones, como la meningitis, son otra causa rara pero reconocida de hipopituitarismo (1).

Igualmente, está reportado en la literatura un caso inusual de un tuberculoma hipotalámico en un hombre, que inicialmente presentó signos y síntomas compatibles con panhipopituitarismo. En dos ocasiones, la biopsia cerebral confirmó el granuloma caseoso y el tratamiento con varios medicamentos antituberculosos condujo a la mejoría clínica y a la resolución radiográfica de la enfermedad. (25)

Obesidad

La obesidad es un importante factor de riesgo que predispone a los hombres hacia el desarrollo de una deficiencia de testosterona. Esta conlleva a un aumento en los niveles de leptina, insulina, citoquinas proinflamatorias y estrógenos, lo cual puede causar un hipogonadismo hipogonadotrópico funcional con el defecto presente a nivel de las neuronas hipotalámicas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Dicho hipogonadismo resultante es capaz de empeorar la obesidad. La pérdida de peso puede revertir al hipogonadismo inducido por la obesidad. (26)

Trastornos gonadales primarios causantes de infertilidad masculina

Síndrome de Klinefelter

Los hombres que padecen este síndrome cuentan con un cromosoma X adicional (genotipo XXY) en lugar del genotipo habitual XY (27). Es la anomalía cromosómica sexual más prevalente y por cada varón nacido vivo tiene una incidencia estimada de 1:500/1000 (genotipo 47, XXY). (28)

Algunos hombres con síndrome de Klinefelter tienen una cantidad mayor o menor de cromosomas X, por ejemplo, 48, XXXY o 46, XY/47, XXY, a diferencia de la forma más común que es solamente un cromosoma X adicional (47, XXY). (1, 29)

Los pacientes con este síndrome tienen estatura alta, testículos pequeños, ginecomastia al final de la pubertad, caderas anchas, escaso vello corporal, signos de deficiencia de andrógenos y testosterona sérica baja, gonadotropinas elevadas, azoospermia, oligospermia con hialinización y fibrosis de los túbulos seminíferos. (27, 30, 31)

Deleciones del cromosoma Y

Las microdeleciones del brazo largo del cromosoma Y pueden causar oligospermia y azoospermia graves. La mayoría ocurren en la región Yq11 (factor de azoospermia o AZF), que contiene tres regiones, AZFa, AZFb y AZFc:

- Deleciones en las regiones AZFa o AZFb comúnmente causan azoospermia.
- Deleciones en la región AZFc causan infertilidad de diversa gravedad, desde oligospermia hasta azoospermia. (1)

A pesar de que en el examen físico se pueden presentar testículos pequeños, los hombres afectados generalmente no presentan manifestaciones clínicas evidentes. El diagnóstico se realiza a partir de características clínicas y de laboratorio y mediante la identificación de una deleción hemigótica de Yq. (32)

Debido a que los varones con deleciones en el cromosoma Y son infértiles, las deleciones suelen ser de *novo* y, por lo tanto, no están presentes en el padre del probando. La concepción se puede lograr mediante fertilización in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). En los embarazos mediante ICSI, los hijos varones tienen la misma deleción que su padre y presentan un alto riesgo de infertilidad masculina. A pesar de la alteración en la espermatogénesis, algunos han logrado tener hijos varones de forma espontánea, que son infértiles. (32)

Mutaciones de un solo gen y polimorfismos (por ejemplo, que afectan al receptor de andrógenos, de estrógenos o de FSH)

La testosterona es un andrógeno (hormona esteroidea sexual) que se encarga del desarrollo y funcionamiento sexual adecuado. Los andrógenos ejercen su función por medio de su receptor, donde realizan una señalización que es esencial para la espermatogénesis. (33)

En pacientes varones, una mutación en el receptor de andrógenos puede ser la causa de trastornos del desarrollo reproductivo o infertilidad; esto impide que los andrógenos realicen su correcta señalización a través de su receptor. (33)

El número de repeticiones del trinucleótido CAG en el primer exón del gen del receptor de andrógenos está inversamente correlacionado con su actividad transcripcional. (1, 34, 35)

En un estudio realizado en hombres fértiles, se encontró que aquellos con pocas secuencias repetidas del trinucleótido CAG tenían una mayor concentración de espermatozoides. Por otro lado, la infertilidad podría estar relacionada con largas secuencias de repetición del trinucleótido CAG. (1, 36, 37, 38)

De la misma manera, una mutación en el receptor de estrógenos se encuentra relacionado con infertilidad en hombres. Los polimorfismos que implican variaciones en el número de repeticiones en tándem de TA, en la región promotora del gen del receptor de estrógeno, también se han relacionado con la producción de esperma, en donde un mayor número de repeticiones de TA está asociado con recuentos bajos de espermatozoides. (1, 39)

Aquellas mutaciones que inactivan al gen del receptor de FSH también son una causa, pero en este caso, poco común de infertilidad. (1, 40, 41)

Criptorquidia

La criptorquidia es un trastorno en el que uno o ambos testículos no han descendido adecuadamente al escroto, lo cual se asocia con un mayor riesgo de infertilidad y tumores de células germinales testiculares. (42)

Los hombres con criptorquidia tienen una función normal de las células de Leydig, reflejando que los niveles séricos de LH son normales. Mientras que las concentraciones séricas de FSH a menudo están elevadas. Este trastorno es común en hombres con anomalías en la producción de testosterona, como el síndrome de Kallman, con resistencia a los andrógenos y defectos en la síntesis de testosterona. (1)

La orquidopexia (reposición quirúrgica del testículo criptorquídicico en el escroto) es el tratamiento primario para la criptorquidia, el cual, si es realizado antes de la pubertad, reduce el riesgo de desarrollar cáncer testicular. (43-46)

Se recomienda que este procedimiento se realice dentro del año posterior al nacimiento en aquellos recién nacidos con criptorquidia. Por otro lado, los casos “adquiridos” en la infancia deben tratarse de inmediato. (43, 47, 48)

Varicocele

Es la dilatación del plexo pampiniforme del cordón espermático, el cual en el 85 % de los casos se encuentra de lado izquierdo. Está presente en el 15 % de la población general masculina y en el 35 % de los hombres con infertilidad primaria. (49-50)

Se ha sugerido que la infertilidad inducida por el varicocele no es causada por un solo factor, sino que es el resultado de diversos factores como la hipoxia, el estrés oxidativo y la privación de nutrientes. (51, 52)

La ligadura quirúrgica o embolización de la vena del cordón espermático puede mejorar el recuento y motilidad de los espermatozoides, además de que reduce el daño al DNA de los espermatozoides y el estrés oxidativo seminal. Los diversos métodos de reparación son viables, pero la reparación por medio de microcirugía presenta los mejores resultados. (51, 53)

Infecciones

El virus de la parotiditis, perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*, además de causar inflamación de las glándulas salivales parótidas (parotitis), puede causar orquitis (inflamación testicular), la cual tiene efectos directos sobre la fertilidad masculina. (54)

Igualmente, infecciones por los patógenos *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* están relacionadas con la orquitis, por lo que también son causantes de infertilidad. Otras infecciones que la pueden causar son la tuberculosis y la lepra. (1)

Fármacos (p. ej., sustancias alquilantes, alcohol, antiandrógenos, cimetidina)

Ciertos fármacos tienen la capacidad de alterar la función normal de las células de Leydig o la espermatogénesis. Entre ellos se encuentran sustancias alquilantes, como la ciclofosfamida o el clorambucilo; antiandrógenos, como la flutamida, la ciproterona o la espironolactona, también el ketoconazol, la cimetidina y los esteroides anabólicos son causantes de infertilidad. (1, 55)

Radiación

La radiación puede llegar a alterar la espermatogénesis. La cantidad o exposición a la radiación necesaria para causar una lesión en los testículos es compleja. El grado y la persistencia del daño gonadal dependen de una variedad de factores, incluyendo la dosis, el volumen objetivo, el tamaño de la fracción, entre otros. (56) Se ha establecido que una dosis de radiación ionizante de 0.015 Gy (15 rads) puede llegar a alterar o inhibir la espermatogénesis, mientras que dosis mayores a 6 Gy pueden causar azoospermia y esterilidad permanentes. (1, 57)

Gonadotoxinas ambientales

El estilo de vida y algunos factores ambientales son capaces de tener efectos sobre la fertilidad masculina. La exposición del escroto a temperaturas elevadas, el consumo de alcohol, marihuana, cocaína y el tabaco afectan la calidad del semen y los niveles de testosterona. De igual forma, ciertas ocupaciones que implican exposición al calor, radiación ionizante, vibraciones, pesticidas o solventes pueden tener efectos negativos. (1, 58)

Enfermedad crónica

La infertilidad también puede deberse a una situación crónica subyacente. La enfermedad renal crónica tiene efectos negativos sobre la fertilidad, esto se debe a que progresivamente la enfermedad deteriora al eje hipotalámico-pituitario-gonadal. (59)

Enfermedades hepáticas (por ejemplo, cirrosis), el síndrome metabólico, el cáncer y otras enfermedades crónicas también han sido asociadas con infertilidad. (1, 60) Pacientes con anemia drepanocítica pueden tener afectaciones en la fertilidad debido a que el semen suele encontrarse alterado. Un estudio estableció que el volumen de eyaculación, la motilidad, la densidad y la morfología normal de los espermatozoides se redujeron significativamente en los pacientes que padecían anemia drepanocítica en comparación con el control. También se observó un aumento significativo en el porcentaje de espermátidas y de espermatozoides con alteraciones morfológicas en el semen de los pacientes. (61)

Trastornos en el transporte de espermatozoides causantes de infertilidad masculina

Obstrucción o disfunción del epidídimo e infecciones que pueden obstruir a los conductos deferentes

El epidídimo es un órgano que conecta al testículo con el conducto deferente y su principal función es la maduración de los espermatozoides. Antes de pasar por el epidídimo, los espermatozoides son inmaduros y conforme transitan por este órgano, van adquiriendo las capacidades de motilidad y fertilización. (62)

A pesar de que la producción de espermatozoides esté funcionando correctamente, una obstrucción o disfunción del epidídimo está relacionada con infertilidad. La epididimitis puede provocar infertilidad (debido a la obstrucción del epidídimo) y dolor escrotal crónico. *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* son los patógenos más comunes en hombres sexualmente activos de 14 a 35 años, los cuales además de obstruir el epidídimo, pueden llegar a obstruir los conductos deferentes y causar infertilidad. (63)

La disfunción del epidídimo puede resultar en astenospermia (afectación en la movilidad de los espermatozoides). Esto puede ser originado por la exposición intrauterina al estrógeno sintético, Dietilestilbestrol, el cual fue prescrito ampliamente a mujeres embarazadas durante las décadas de 1940-1970 y causó afectaciones, entre ellas, urogenitales, en aquellos productos que se expusieron a este fármaco dentro del útero. (64)

Ausencia bilateral congénita del conducto deferente (relacionada con mutaciones de CFTR)

La ausencia bilateral congénita del conducto deferente se caracteriza por la ausencia de los conductos deferentes bilaterales y los pacientes que lo padecen presentan infertilidad, la cual representa del 1 al 2 % de los casos de infertilidad masculina. (65)

Este trastorno casi siempre se relaciona con mutaciones en el gen CFTR (del inglés *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Los hombres afectados pueden presentar una mutación grave en un alelo y una mutación leve en el otro alelo, lo que deja cierta actividad residual del gen CFTR; o los dos alelos con mutaciones, pero con un efecto leve sobre la proteína. La mayoría de los hombres involucrados no presentan ninguna afectación respiratoria ni pancreática. (1)

Vasectomía

Es una forma de esterilización masculina. Se realiza a través de un procedimiento en el que los conductos deferentes son cortados y ligados. Dicho procedimiento tiene una tasa de éxito alta de 99.7 %. La vasectomía está intencionada como una forma permanente de esterilización, aunque se puede revertir o extraer espermatozoides directamente de los testículos para una futura concepción por medio de técnicas de reproducción asistida. Ninguno de los métodos es 100 % efectivo. (66)

Síndrome de Kartagener (discinesia ciliar primaria)

Es un trastorno genético autosómico recesivo que causa un defecto en la función de los cilios que recubren el tracto respiratorio y, además, es causante de infertilidad masculina debido al desarrollo de oligoastenospermia. (1, 67)

Debido a la pérdida de función de los cilios del tracto respiratorio, los pacientes suelen presentar infecciones recurrentes por *Pseudomonas* y, por consecuencia, desarrollan rinosinusitis crónica recurrente, otitis media, neumonía y bronquiectasias. En el 50 % de los casos, los pacientes presentan *situs inversus*. El diagnóstico se puede realizar mediante biopsia, estudios genéticos y pruebas en donde se identifique la función alterada de los cilios. El tratamiento es de apoyo y en casos graves, el pronóstico puede ser fatal si el paciente no obtiene un trasplante de pulmón bilateral. (67)

Síndrome de Young

El síndrome de Young (YS), también conocido como el síndrome de sinusitis-infertilidad, es un trastorno hereditario poco común que se presenta principalmente en hombres de mediana edad con rinosinusitis crónica, pólipos nasales, alteración en la fertilidad debido a azoospermia y bronquiectasias. Lamentablemente, el diagnóstico suele realizarse de manera tardía, lo que reduce la calidad de vida de los pacientes y conduce a problemas respiratorios crónicos. Al no diagnosticar esta enfermedad, el paciente suele exponerse a hospitalizaciones y exámenes innecesarios y repetidos. (68)

Los pacientes con síndrome de Young cuentan con una espermatogénesis normal, pero debido a una obstrucción del transporte de espermatozoides los pacientes desarrollan una fertilidad reducida. Las personas que nacen con este trastorno tienen pulmones con funcionamiento normal, pero tienden a producir moco espeso y viscoso, mismo que también atrapa los espermatozoides en el epidídimo y afecta su transporte. La azoospermia se debe a una obstrucción funcional del transporte de espermatozoides por el epidídimo. (69)

Disfunción en la eyaculación (p. ej., enfermedad de la médula espinal, disfunción autónoma)

La disfunción eréctil, eyaculatoria y la calidad anormal del semen son características que hacen infértiles a la mayoría de los hombres con lesión de la médula espinal. Debido a que no tienen la capacidad de eyacular durante las relaciones sexuales, los procedimientos de estimulación vibratoria del pene o electroeyaculación son efectivos para obtener una eyaculación en el 97 % con este trastorno. (70)

Además, los hombres con lesión en la médula espinal tienen mayor riesgo de sufrir hipogonadismo, ya que cuentan con una concentración sérica total de testosterona baja. Esto puede ocurrir dentro del primer año de la lesión como resultado de una disfunción del eje hipotalámico-pituitario-gonadal secundaria a la lesión medular. (70-71)

En gran medida, el sistema nervioso autónomo (SNA) se encarga de regular las funciones reproductivas masculinas. El comportamiento sexual y la fertilidad dependen del funcionamiento normal del SNA, a través del eje hipotalámico-pituitario-gonadal. La desregulación del sistema nervioso autónomo puede afectar la generación y la calidad de los espermatozoides a través de alteraciones en las actividades cardiovasculares y endocrinas. Además, a través de actividades cardiovasculares y neuropsicológicas puede afectar la función sexual, incluida la libido, la erección y la eyaculación. (72)

Factor ovárico: disfunción ovulatoria

Los trastornos de la ovulación representan alrededor del 20 % de la totalidad de los problemas identificados en las parejas estériles. Esta alteración a veces es tan grave que impide la concepción (anovulación), mientras que otras veces es solo un factor (oligoovulación). No obstante, dado que la posibilidad de fecundación de los ciclos es de solo el 20 %, incluso en las parejas normalmente fecundas, la distinción es controvertida. (1)

Respuesta ovárica

En el ciclo ovárico fisiológico humano, oleadas de folículos primordiales microscópicos conteniendo ovocitos inmaduros, son reclutados para desarrollarse hasta formar grandes folículos antrales, de los que solo uno es seleccionado para la ovulación de un ovocito maduro. El proceso ovulatorio se compone de tres fases: reclutamiento, selección y ovulación. Estas son reguladas mediante mecanismos cuyo estudio profundo excede los propósitos de este capítulo. La parte inicial del proceso es independiente de las gonadotropinas, pero las últimas fases dependen de estas hormonas, posibilitando al médico su manipulación farmacológica, lo que puede ser de gran utilidad en las áreas de la contracepción y la reproducción asistida. (73)

Las cohortes de folículos primordiales reclutadas, dependientes de las gonadotropinas, tienen un umbral de requerimiento de FSH que ha de ser superado para mantener su crecimiento. Durante este, el folículo produce estradiol en cantidades crecientes, capaces de retroalimentar negativamente a la hipófisis que, al disminuir la producción de FSH, impide que los folículos menos maduros sigan creciendo. Si esa FSH es aportada de forma exógena, podremos mantener el crecimiento de algunos folículos destinados a la atresia, consiguiendo que completen el proceso y puedan albergar ovocitos maduros y competentes. (73)

Tabla 2. Test de reserva ovárica

TEST	Valor de corte	Baja respuesta		No embarazo		Fiabilidad	Limitaciones	Validez como marcador de hiper-respuesta
		S*	E*	S*	E*			
FSH basal (UI/mL)	10	-	++	+	-	Limitada	Baja sensibilidad	Malo
	20	++	++++	-	++++			
AMH (ng/mt DSL ELISA)	0.2	++++	+++	n.e.		Buena	Diferentes tipos de ensayos	Muy bueno
	0.7	-	++	n.e.				
AFC (n)	4	+	+++			Buena	Baja sensibilidad	Muy bueno
	10	-	+					
Inhibina B (pg/mL)	40	++	+			Limitada	Poco extendido	n.e.
	45	-	++					

TEST	Valor de corte	Baja respuesta		No embarazo		Fiabilidad	Limitaciones	Validez como marcador de hiper-respuesta
		S*	E*	S*	E*			
Test de Clomifeno (FSH en día 10)	10 22	- ++++	+ ++++	- +	+ ++++	Limitada	Complicado	n.e.

S*: Sensibilidad
E*: Especificidad
n.e.: no establecido o no estudiado suficientemente.
% de especificidad o sensibilidad: (-) < 50%, (+) = 70-75%, (++) = 76-90%, (+++) = 91-95%, (++++)>95%

Fuente: (73).

FSH y AMH como reflejo de recuento de foliculos antrales

FSH

La elevación del nivel basal de FSH, que ocurre entre los 35 y los 40 años, es el primer signo de envejecimiento ovárico que se puede detectar en las mujeres. El nivel de FSH en la fase folicular temprana (basal) o el día 3 del ciclo es un marcador indirecto de la reserva ovárica y refleja los efectos de retroalimentación negativa de la inhibina B y estradiol en la hipófisis. Se produce un aumento en los niveles de FSH en sangre debido al agotamiento de los folículos. En mujeres con ciclos regulares, los niveles muy altos de FSH pueden predecir una respuesta deficiente. Junto con otros marcadores, se puede utilizar para asesorar a las familias sobre este fenómeno. (74)

Algunas investigaciones sugieren que, aunque los niveles de FSH son relativamente más elevados cuando los recuentos de folículos ováricos están disminuidos, la medición de esta solo puede identificar a las pacientes solo una vez que ya se ha producido una pérdida considerable de la función ovárica. (74)

Un criterio diagnóstico para insuficiencia ovárica prematura es obtener niveles de FSH séricas > 25UI/l en 2 tomas con al menos 4 semanas de intervalo entre ellas. (75)

AMH

El nivel de AMH en sangre es considerablemente bajo antes de la pubertad, pero después de esta alcanza un nivel máximo, y luego su concentración disminuye progresivamente como un signo de agotamiento de la reserva folicular total a lo largo de la vida reproductiva, alcanzando valores indetectables en la menopausia. Los estudios han demostrado que la AMH es un mejor marcador que el recuento de folículos antrales (AFC), la FSH basal, el estradiol y la inhibina B para estimar la reserva ovárica. (74)

Síndrome de hiperestimulación ovárica

El SHO se desarrolla cuando las pacientes con una respuesta excesiva a las gonadotropinas exógenas reciben gonadotropina coriónica humana (hCG) para completar la maduración de los ovocitos, lo que lleva a la formación de numerosos cuerpos lúteos. La vida media más larga de la hCG en comparación con la hormona luteinizante (LH) endógena causa una actividad luteotrópica sostenida, que induce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y desplazamiento de líquido de los espacios intravasculares a los extravasculares (tercer espacio), lo que resulta en hiponatremia hipovolémica. Clínicamente, el SHO se caracteriza por agrandamiento quístico ovárico, distensión y dolor abdominal, y desplazamiento de líquido del espacio intravascular al tercer espacio, lo que puede llevar a ascitis, derrames pericárdicos pleurales y edema generalizado. (76)

Durante el SHO pueden surgir complicaciones potencialmente mortales, como el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la tromboembolia y la insuficiencia renal aguda. (76)

Los marcadores de reserva ovárica también pueden utilizarse para evaluar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Utilizando una cohorte prospectiva de 262 mujeres sometidas a fertilización in vitro (FIV), los niveles séricos más altos de hormona antimülleriana (AMH) (valor de corte 3.36 ng/ml) predijeron el SHO mejor que la edad y el IMC con una sensibilidad del 90.5 % y una especificidad del 81.3 %. En otro estudio, los niveles de AMH en mujeres con SHO fueron 6 veces más altos que en los controles de la misma edad y peso. En un estudio de cohorte retrospectivo de 134 mujeres con niveles elevados de AMH (> 5 ng/ml), las de >10 ng/ml tuvieron tasas significativamente más altas (> 3 veces) de SHO. (76)

Estradiol

El desarrollo multifolicular, los niveles elevados de estradiol y la presencia de numerosos ovocitos reclutados son predictores establecidos del desarrollo de SHO. La presencia de más de 20 folículos durante la estimulación ovárica, la recuperación de más de 24 o 30 ovocitos y los niveles de estradiol superiores a 3 500 pg/ml se han asociado con un mayor riesgo de SHO. (77)

Antecedentes menstruales

En la mayoría de las mujeres que ovulan, los ciclos menstruales son regulares y predecibles, generalmente ocurren a intervalos de 21 a 35 días, presentan características de flujo constante y pueden estar acompañados por un patrón de síntomas moliminales. Es completamente normal que haya algún grado de variación. En un estudio de más de 1 000 ciclos, se observaron variaciones en el intervalo intermenstrual > 5 días en el 56 % de las pacientes en un plazo de 6 meses y en el 75 % de las observadas durante 1 año. Sin embargo, los ciclos anovulatorios esporádicos en mujeres que menstrúan regularmente son relativamente raros (entre el 1 y el 14 %). La anovulación esporádica provoca una variación mínima en la fecundidad en mujeres que menstrúan regularmente. La prevalencia de ciclos ovulatorios basada en una historia menstrual normal en mujeres no hirsutas es alta, con un 99.5 %. (24)

Alternativamente, la prevalencia de ovulación regular en mujeres eumenorreicas con hirsutismo disminuye al 60 %. (25)

En estas, se deben considerar los niveles de progesterona lútea para confirmar la ovulación. (78)

Un antecedente de oligomenorrea o amenorrea es clínicamente suficiente para establecer la anovulación y justifica una investigación más exhaustiva para identificar la etiología subyacente, sin necesidad de realizar más exámenes del estado ovulatorio. Las pruebas adicionales que se analizan a continuación no son necesarias para confirmar la ovulación, pero pueden utilizarse para complementar la evaluación de la fertilidad cuando el antecedente menstrual es indeterminante. (78)

Temperatura corporal basal (TCB)

La medición seriada diaria de la temperatura basal es un método económico, aunque a menudo poco fiable, para predecir la función ovárica. Los ciclos ovulatorios suelen estar asociados a registros bifásicos de la temperatura basal y los ciclos anovulatorios suelen dar lugar a patrones monofásicos. Sin embargo, algunas mujeres que ovulan no pueden documentar patrones claramente bifásicos de la temperatura basal. Las fases lúteas muy cortas (< 10 días de elevación de la temperatura) pueden identificar

a las mujeres con disfunción ovulatoria más sutil. En teoría, el periodo de mayor fertilidad abarca los 7 días anteriores al aumento de la temperatura basal a mitad del ciclo. Dada la naturaleza tediosa de la prueba y su falta de precisión, esta no se recomienda de manera rutinaria en la actualidad, especialmente cuando el historial menstrual es consistente con los ciclos ovulatorios. (78)

Concentración sérica de progesterona

Las determinaciones de progesterona sérica proporcionan una medida fiable y objetiva de la ovulación si se obtienen en el momento adecuado del ciclo. Dado el rango de variación normal en los ciclos ovulatorios, una medición de progesterona sérica generalmente debe obtenerse aproximadamente 1 semana antes del inicio esperado de la siguiente menstruación, en lugar de un día específico del ciclo (por ejemplo, el día 21). Una concentración de progesterona > 3 ng/ml proporciona evidencia presuntiva y suficiente de ovulación reciente. Debido a que los niveles de progesterona sérica lútea pueden fluctuar siete veces en unas pocas horas, un único valor de progesterona puede utilizarse para confirmar la ovulación, pero no para evaluar la calidad de la fase lútea. (78)

Progesterona sérica en ciclos de reproducción asistida y éxito de la implantación

La progesterona desempeña un papel fundamental en la implantación a través de diversos mecanismos, como la diferenciación endometrial, la quiescencia miometrial o la modulación inmunitaria. Tiene una función esencial para el inicio del embarazo y, por ello, se utiliza ampliamente en el apoyo lúteo de los ciclos de técnicas de reproducción asistida (TRA). (79)

Después de la ovulación en un ciclo natural, el folículo que secreta estrógenos se convierte en un cuerpo lúteo que secreta predominantemente progesterona. Esta secreción es sostenida por la hormona luteinizante (LH) de la hipófisis durante la fase lútea y es pulsátil con variaciones importantes a lo largo del día. (79)

En la práctica de TRA se pueden encontrar diferentes “escenarios de fase lútea”, según la cantidad de cuerpos lúteos. En un ciclo artificial (sin CL), la única fuente de progesterona es exógena. Por lo tanto, la concentración de progesterona medida durante la fase lútea de un ciclo artificial es el reflejo de la administración de progesterona. En un ciclo estimulado (uno a múltiples CL), el nivel de progesterona durante la fase lútea resulta no solo de la administración de progesterona sino también y principalmente de la secreción de CL, siempre que permanezcan los efectos estimulantes de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Sin embargo, debido a la “brecha lútea” entre los efectos estimulantes de

la hCG exógena, utilizada para desencadenar la ovulación, y la hCG endógena que se origina en el concepto, la fase lútea de un ciclo estimulado con varios CL es deficiente, posiblemente debido al desarrollo multifolicular y a los niveles de esteroides suprafisiológicos que inhiben directamente la liberación de LH hipofisaria a través de una retroalimentación negativa y causan luteólisis prematura. Por lo tanto, es necesaria una suplementación de progesterona para mantener un nivel suficiente hasta que el blastocisto implantado se haga cargo de su propia secreción de hCG para estimular la exudación de progesterona del CL durante el embarazo temprano. (79)

El nivel de progesterona circulante puede estar asociado con el éxito del tratamiento en la transferencia de embriones concebidos. Los niveles bajos de P en sangre (8.8-10.6 ng/ml) a través de la vía vaginal alrededor del momento de la transferencia del blastocisto congelado se han relacionado con un LBR más bajo. (79)

Excreción urinaria de LH

Las determinaciones de la hormona luteinizante (LH) en orina mediante diversos “kits de predicción de la ovulación” comerciales pueden identificar el pico de LH a mitad del ciclo que precede a la ovulación en 1 o 2 días. Su detección en orina proporciona evidencia indirecta de la ovulación. Los resultados generalmente se correlacionan bien con el pico de LH sérica, en particular cuando la prueba se realiza en muestras de orina del mediodía o de la tarde. (78)

Las pacientes con SOP pueden tener una elevación tónica de los niveles basales de LH, lo que da lugar a resultados falsos positivos en los niveles urinarios de LH. Sin embargo, la precisión, la facilidad de uso y la fiabilidad varían entre los productos, y las pruebas pueden arrojar resultados falsos positivos y negativos. (78)

Biopsia de endometrio e insuficiencia de la fase lútea

La biopsia endometrial se utilizó trascendentalmente para evaluar histológicamente la presencia de desarrollo endometrial secretor en la fase lútea, lo que implica una ovulación previa. Sin embargo, estudios han demostrado desde entonces, que la datación endometrial histológica no es un método de diagnóstico válido para la función ovulatoria porque carece de precisión y exactitud, y no pueden distinguir entre mujeres fértiles e infértiles. Por lo tanto, ya no se recomienda la biopsia endometrial para la evaluación rutinaria de la infertilidad. (78)

Ecografía transvaginal y el folículo luteinizado no roto

La ecografía transvaginal es una herramienta útil para evaluar la reserva ovárica y la patología en sus anexos y uterina. La ecografía transvaginal puede revelar el tamaño y la cantidad de folículos antrales y en desarrollo, además de brindar evidencia presuntiva de ovulación y luteinización cuando se obtiene en la supuesta fase lútea. (78)

Clasificación de los trastornos de la ovulación

Grupo I de la OMS: anovulación con hipogonadismo hipogonadótropo. El grupo comprende alrededor del 5-10 % de las mujeres anovuladoras, e incluye aquellas que presentan concentraciones séricas bajas o normales-bajas de folitropina (FSH) y niveles séricos bajos de estradiol, debido a la ausencia o alteración de secreción de gonadolibarina (GnRH) hipotalámica o insensibilidad hipofisaria a la misma. Algunos ejemplos, son las mujeres con amenorrea hipotalámica relacionada con estrés físico, nutritivo o emocional, adelgazamiento, ejercicio físico excesivo, anorexia nerviosa y sus variantes, síndrome de Kallman y carencia aislada de gonadotropinas. En las pacientes de este grupo pueden ser necesarias las pruebas de diagnóstico por la imagen para descartar la presencia de una lesión expansiva. (1)

Grupo II de la OMS: anovulación euestrogénica y eugonadótropa. Este grupo es el de mayor tamaño, incluye al 75-85 % de las mujeres anovuladoras, y se caracteriza por niveles séricos normales de FSH y estradiol, y concentraciones normales o elevadas de LH. Los ejemplos más habituales son las mujeres con poliquistosis ovárica, algunas de las cuales ovulan al menos ocasionalmente. En estas pacientes, debe realizarse un cribado para diabetes *mellitus* de tipo 2 antes del tratamiento, debido al riesgo fetal asociado a la diabetes no tratada. En las pacientes obesas, el mejor tratamiento inicial es el adelgazamiento, ya que puede, por sí mismo, restablecer la ovulación. (1)

Grupo III de la OMS: anovulación hipergonadótropa. Este grupo engloba aproximadamente el 10-20 % de las mujeres anovuladoras e incluye a aquellas con concentraciones séricas elevadas de FSH; la mayoría, aunque no todas, tienen amenorrea. El ejemplo clásico es la insuficiencia ovárica prematura, debido a agotamiento folicular, y algunas pacientes responden al tratamiento destinado a inducir la ovulación. (1)

Anovulación hiperprolactinémica. Aproximadamente, el 5-10 % de las mujeres anovuladoras tiene hiperprolactinemia, que inhibe la secreción de gonadotropinas. Debido a ello, la concentración sérica de FSH es generalmente baja o está en el límite inferior de la normalidad, y los niveles séricos de estradiol también tienden a ser relativamente bajos. La mayoría de las mujeres hiperprolactinémicas

presentan oligomenorrea o amenorrea. Cuando la hiperprolactinemia no puede atribuirse con seguridad a un hipotiroidismo coincidente o a medicamentos, estarán indicadas las pruebas de imagen hipotálamo-hipofisarias para descartar una lesión expansiva. (1)

Tratamiento

Las mujeres estériles con disfunción ovulatoria son candidatas claras a la inducción de la ovulación. En general, solo se precisa una evaluación adicional limitada para definir el tratamiento inicial de elección y casi todas las mujeres responderán de inmediato a una de las estrategias terapéuticas más sencillas. En la mayoría de los casos es apropiado comenzar el tratamiento de inmediato, incluso antes de investigar otras posibles causas de esterilidad. Si la anovulación supone el único obstáculo, la mayoría de las parejas concebirá enseguida sin más intervención. Antes de iniciar cualquier forma de inducción de la ovulación, debe realizarse siempre al menos un estudio del semen, porque los factores masculinos influyen de manera importante en el 20-40 % de las parejas estériles. (1)

Adelgazamiento

El mejor tratamiento inicial es el adelgazamiento, cuando es posible. Incluso ligeras pérdidas de peso (5-10 % del peso corporal) suelen restablecer los ciclos ovulatorios en las mujeres anovuladoras con poliquistosis ovárica. (1)

Citrato de clomifeno

En los primeros estudios clínicos, el 80 % de las mujeres anovuladoras tratadas con clomifeno consiguieron ovular y la mitad de ellas se embarazaron. (1)

Mecanismo de acción

Derivado trifeniletilénico no esteroideo con propiedades agonistas y antagonistas de los estrógenos, que actúa como un modulador selectivo de los receptores estrogénicos. Sin embargo, en casi todas las circunstancias actúa puramente como antagonista o antiestrógeno; sus débiles acciones son clínicamente evidentes solo cuando las concentraciones de estrógenos endógenos son muy bajas. (1)

Dada su semejanza estructural con los estrógenos, el clomifeno compite con los estrógenos endógenos por los receptores estrogénicos nucleares, y se une a ellos en todo el aparato reproductor. Sin embargo, a diferencia de los estrógenos, el clomifeno se mantiene unido durante un periodo prolongado y acaba agotando las concentraciones de receptores al interferir en el reciclado de dichos receptores. (1)

En el hipotálamo, el agotamiento de los receptores estrogénicos impide una interpretación exacta de las concentraciones circulantes de estrógenos; tales concentraciones son inferiores a las que existen en realidad. La reducción de la retroalimentación negativa de los estrógenos pone en marcha mecanismos compensadores normales que modifican el patrón de secreción de gonadolibarina (GnRH) y estimulan la liberación hipofisaria de gonadotropinas, lo que propicia el desarrollo de los folículos ováricos. En la hipófisis, el clomifeno también podría aumentar la sensibilidad de las células gonadotropas a la estimulación de la GnRH. (1)

Indicaciones

El citrato de clomifeno es el fármaco de elección tradicional para la inducción de la ovulación en mujeres estériles anovuladoras con función tiroidea normal, concentraciones normales de prolactina y producción de estrógenos endógenos normal, tal como lo determinan las observaciones clínicas (oligomenorrea, moco cervical estrogénico), una determinación del estradiol sérico (superior a 40 pg/ml, aproximadamente) o una respuesta menstrual normal a la estimulación con progestágenos (grupo II de la OMS). (1)

Tratamiento inhibidor preliminar

Si la anovulación refleja una disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, es razonable pensar que un periodo de tratamiento inhibidor preliminar podría facilitar el restablecimiento de la armonía y la función ovulatoria, al menos temporalmente. La idea concuerda con observaciones clínicas de algunos ciclos menstruales normales inmediatamente después de suspender los anticonceptivos orales en algunas mujeres que previamente habían tenido patrones menstruales anómalos. Datos limitados sugieren que un periodo de 2 meses con anticoncepción oral continua inhibe con eficacia las concentraciones séricas de LH y andrógenos, y que pueden conseguirse índices de ovulación de hasta el 70 % e índices acumulados de embarazo superiores al 50 % con un tratamiento con clomifeno justo después en mujeres anovuladoras que antes eran resistentes a este fármaco. (1)

Gonadotropinas exógenas

Las gonadotropinas exógenas se han utilizado durante casi 50 años para inducir la ovulación en las mujeres con carencia de gonadotropinas y en las que no responden a otras formas, menos complicadas, de tratamiento. Estos fármacos son sumamente eficaces, pero también muy caros y tienen riesgos considerables, entre ellos el embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica. (1)

Indicaciones

Hipogonadismo hipogonaótro

Las mujeres con hipogonadismo hipogonaótro (amenorrea hipotalámica, grupo I de la OMS) son las candidatas más evidentes a la inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas. El clomifeno y los fármacos relacionados suelen ser ineficaces porque sus acciones requieren un eje hipotálamo-hipófiso-ovárico intacto y funcional. En un sentido, el tratamiento con gonadotropinas en las mujeres con hipogonadismo hipogonaótro puede considerarse como un tratamiento hormonal encaminado a estimular la ovulación cíclica normal una vez que la fecundidad se convierte en una prioridad. (1)

Tratamiento pulsátil con GnRH

La GnRH se administra de una forma pulsátil continua mediante una minibomba programable portátil que se debe llevar de forma constante, las 24 horas. (1)

Indicaciones

Las mujeres estériles anovuladoras con hipogonadismo hipogonaótro son las mejores candidatas para la inducción de la ovulación con GnRH exógena porque el tratamiento es específico, fisiológico y sumamente eficaz. La bomba de GnRH proporciona las únicas señales dispositivas que probablemente reciban las células gonadotropas hipofisarias. (1)

La GnRH exógena es más eficaz cuando se administra por vía intravenosa en dosis bajas (2.5-5 µg/pulso) con un intervalo constante (cada 60-90 minutos). (1)

Agonistas dopaminérgicos

Los dos agonistas dopaminérgicos más frecuentes que se utilizan en clínica son la bromocriptina y la cabergolina. Ambos son alcaloides del cornezuelo del centeno que imitan las acciones de la dopamina mediante su unión a los receptores dopaminérgicos. Al igual que la dopamina hipotalámica endógena, los agonistas inhiben directamente la secreción de prolactina por las células lactótroas hipofisarias. Al normalizar las concentraciones séricas de prolactina, el tratamiento con agonistas dopaminérgicos permite que el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico eluda la influencia inhibitoria de la hiperprolactinemia sobre la secreción pulsátil de GnRH, y que vuelva a funcionar con normalidad, restableciendo así la función ovulatoria. (1)

Indicaciones

Los agonistas dopaminérgicos constituyen el tratamiento de elección de las mujeres estériles hiperprolactinélicas con disfunción ovulatoria que desean quedarse embarazadas. (1)

Factor cervical

Es un factor relativo, pues a pesar de que el cérvix es paso obligado de los espermatozoides, su incidencia como causa de infertilidad varía entre el 5 y 10 %. Puede ocasionar pérdida gestacional recurrente (PGR), aunque lo más frecuente es que forme parte de trastornos múltiples simultáneos. Las alteraciones cervicales que suelen causar infertilidad pueden dividirse en anatómicas, endocrinológicas, infecciosas, inmunológicas, medicamentosas, genéticas, posquirúrgicas, etcétera. (80)

- *Anatómicas*: agenesia, hipoplasia, estenosis, procesos obstructivos (cicatrices, neoplasias), flexión acentuada, insuficiente epitelio endocervical (congénito o quirúrgico). Cuando se detectan capaces de producir infertilidad o PGR, está indicada su corrección quirúrgica
- *Endocrinológicas*: producen modificaciones macroscópicas, microscópicas y fisicoquímicas del moco que dificultan la penetración y supervivencia espermática. Las causas pueden ser endógenas o exógenas. En el segundo caso se descontinúa la terapia hormonal.
- *Infecciosas*: el cérvix puede estar contaminado con diferentes gérmenes, sin estar relacionado con alguna infección activa. Una endocervicitis puede provocar cambios en la composición del moco que dificulta la penetración espermática. Los microorganismos causales más frecuentes son: bacterias coliformes gramnegativas, anaerobios, monilias, tricomonas, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma hominis*. El virus del papiloma humano se relaciona cada vez más como agente causal de infertilidad cervical. Las endocervicitis se sospechan cuando, además de presentar una vaginitis y cervicitis, hay infiltración leucocitaria persistente del moco periovulatorio. El tratamiento dependerá el agente causal de la infección.
- *Inmunológicas*: se deben sospechar cuando se tiene una espermatobioscopia normal, pero una prueba poscoital (PPK) con alteración de la motilidad o aglutinación espermática. Para corroborar, es necesario un estudio de anticuerpos en moco cervical.
- *Simultáneas*: cuando se combina el factor cervical con algún otro, al ser este un factor relativo, cuando va en conjunto adquiere mayor importancia. Suele presentarse con el factor espermático, tuboperitoneal y ovárico con mayor frecuencia. (80)

Estudios diagnósticos

- Prueba poscoital (PPK): también llamada prueba de Sims-Huhner. Esta no es una herramienta válida demostrada de diagnóstico clínico, sus resultados tienen un valor escaso o nulo para la planificación de un tratamiento y ya no forma parte del estudio de rutina en infertilidad. (1)
- Sonografía: es un método no invasivo que sirve para valorar la longitud cervical y la dilatación del orificio cervical, con percentiles debajo de 10 (<25 mm) como factor predictivo de incompetencia istmo-cervical, amenaza de aborto o parto pretérmino. (1)
- Cultivos cervicales: se utiliza en pacientes con sospecha de endocervicitis, sirve para detectar el microorganismo causal. (1)
- Histerosalpingografía: ayuda a evaluar la morfología de la cavidad uterina y el cérvix, al permitirnos una visualización radiográfica de anomalías anatómicas. Debe realizarse al final del periodo menstrual. (1)

Factor uterino

En el estudio de la paciente con problemas reproductivos siempre debemos realizar una correcta valoración del factor uterino, ya que las anomalías de este órgano pueden tener un papel en la infertilidad hasta en un 50 % de los casos. Sin embargo, su incidencia como causa única es mucho menor: entre un 5 y un 12 %. Existen muchas causas de esterilidad por factor uterino, pudiendo clasificarlas en congénitas o adquiridas. (81)

Causas congénitas. Anomalías mullerianas

Estas consisten en la reabsorción incompleta de los conductos de Muller durante la embriogénesis, dando lugar a múltiples anomalías, siendo el útero septo la más común, ya que representa entre un 80 y 90 % de todos los casos. (81)

Existen 2 clasificaciones que se emplean en la actualidad, la primera dada por la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción (ASMR) que se muestra en la Tabla 3 y la elaborada por la ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) y la ESGE (European Society for Gynecological Endoscopy) mostrada en la Tabla 4.

Tabla 3. Clasificación de las anomalías uterinas congénitas según la ASMR

I. Hipoplasia o agenesia	Vaginal	Cervical	Fúndica	Tubaria	Combinada
II. Útero unicorne	Comunicante	No comunicante		Sin cavidad	Sin cuerno
III. Útero difelfo (doble)					
IV. Útero bicorne	Completo		Parcial		
V. Útero septado	Completo		Parcial		
VI. Útero arcuato					
VII. Expuesto a Dietilestilbestrol					

Fuente: (82).

Tabla 4. Clasificación de las anomalías uterinas congénitas según la ESHRE y ESGE

Clase 0	Útero normal		
Clase I	Útero dismórfico	En forma de T	Infantil
Clase II	Útero septado	Parcial	Completo
Clase III	Útero bicorporal	Parcial	Completo
Clase IV	Hemi-útero	Con cavidad rudimentaria (comunicante o sin cuerno)	Sin cavidad rudimentaria (cuerno sin cavidad/sin cuerno)
Clase V	Útero aplásico	Con cavidad rudimentaria (cuerno uni/bilateral)	Sin cavidad rudimentaria (remanentes/ aplasia uterina uni/bilateral)
Clase VI	Malformaciones no clasificadas		

Fuente: (83).



Figura 1. Malformaciones uterinas

Fuente: (84).

Agenesia: representada por el síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, que comprende ausencia de vagina asociada a variadas anomalías de desarrollo uterino: ausencia total, hemiútero lateral, útero en línea media sin cérvix, etcétera. (85)

- *Útero unicorne*: ejemplo típico de un defecto asimétrico de fusión lateral. Posee una cavidad uterina usualmente normal, con su respectiva trompa y cérvix, mientras que el conducto defectuoso puede presentar variadas configuraciones.
- *Útero difelfo (doble)*: es un doble útero consecuencia de la falla de fusión de los dos conductos mullerianos, produciendo duplicación de las estructuras reproductivas. Generalmente, está limitada al útero y cérvix (difelfo-bicollis), aunque puede asociarse a duplicación de vejiga, uretra, vagina e incluso ano.
- *Útero bicorne*: se produce debido a la fusión incompleta de los conductos de Müller. La cavidad uterina presenta una apariencia normal en la zona inferior, pero la superior se encuentra dividida en dos por una hendidura. Esta puede extenderse solo en el interior del útero (útero bicorne parcial) o alcanzar hasta el orificio cervical interno o externo (útero bicorne completo).
- *Útero septado*: es el defecto uterino más comúnmente observado. Un proceso defectuoso de reabsorción del tejido localizado entre los conductos mullerianos fusionados da como resultado un septo uterino que puede extenderse parcialmente a través del útero, o alcanzar la longitud total del cuello. Presenta una superficie externa normal, pero posee 2 cavidades endometriales.
- *Útero arcuato*: tiene un septo leve en la línea media, con una indentación mínima de la cavidad fúndica.
- Expuesto a dietilestilbestrol. (85)

Causas adquiridas

Leiomioma uterino: son tumores que se originan en el tejido muscular liso del útero, constituyen la tumoración benigna más frecuente del tracto genital femenino, afectan del 20 al 50 % de las mujeres en edad reproductiva. La clasificación más aceptada, es la publicada por la FIGO, donde hay 9 tipos de miomas según su localización. La mayoría de las investigaciones indican que los miomas submucosos e intramurales que tienen impronta endometrial (tipo 0, 1 y 2) afectan negativamente la fertilidad. Se establece que pueden ser la causa de los problemas reproductivos hasta en un 5 a 18 % de los sucesos. En el caso de los miomas subserosos, no existe una repercusión sobre la receptividad endometrial. (81)

Aproximadamente, un 5-10 % de las mujeres infértiles presentan miomas; sin embargo, luego de excluir otras causas de infertilidad, son responsables de solo el 1 a 3 % de los casos de infertilidad. Los mecanismos a través de los cuales podrían causar infertilidad están relacionados con la alteración del transporte espermático y la implantación embrionaria, e incluyen la deformidad de la cavidad uterina, obstrucción proximal de las trompas de Falopio, distorsión de la relación tubo-ovárica (dificultando la captación del ovocito), alteración de la contractilidad uterina, distorsión del endometrio secundario a atrofia o estasis venoso (miomas submucosos), alteración del flujo sanguíneo endometrial, inflamación endometrial crónica y alteración de la regulación paracrina endometrial. Se ha sugerido que el factor determinante podría ser el grado de distorsión de la cavidad uterina por parte del mioma. (82)

Pólipo endometrial: son formaciones hiperplásicas conformadas por estroma, glándulas, vasos y, en caso de los adenomatoides, fibras musculares. Su prevalencia va aumentando con la edad, siendo poco frecuente encontrarlos en mujeres menores de 30 años. Además, se ha visto una mayor prevalencia en mujeres estériles, estimándose de un 6 a 8 %. (81)

Cuando son múltiples o únicos, pero de desarrollo importante, alteran la cavidad endometrial, provocando infertilidad al actuar como cuerpo extraño. (85)

El mecanismo, a través del cual, los pólipos endometriales ejercen su impacto negativo sobre la fertilidad es desconocido y se ha especulado que podrían interferir con el transporte espermático y el proceso de implantación. Se ha reportado un incremento de los niveles endometriales de Glicodelina durante el periodo periovulatorio en pacientes con pólipos, inhibiendo la unión espermatozoide-ovocito. Por otra parte, en pacientes con pólipos endometriales se ha señalado que la expresión del gen *HOXA11* estaría marcadamente disminuida, lo que alteraría las vías de señalización molecular endometrial. La localización del pólipo endometrial es un factor determinante, y a continuación de la resección de pólipos ubicados en el ostium tubario se observa un aumento significativo de las tasas de embarazos en ciclos espontáneos. (82)

Hiperplasia endometrial: consiste en una hiperproliferación causada por la elevación de las concentraciones de estrógenos sin correcta aposición de la progesterona, por lo que es más frecuente en casos de obesidad o anovulación. Estos factores suponen causas de problemas reproductivos en muchas ocasiones. (81)

Las manifestaciones clínicas son sangrados uterinos anormales intercalados con periodos de oligomenorrea y amenorrea. Este tipo de pacientes, sobre todo aquellas con hiperplasias complejas atípicas, tiene un mayor riesgo de desarrollar carcinoma endometrial. (80)

Adenomiosis: de etiología desconocida, consiste en la presencia de glándulas endometriales en el espesor miometrial. Su repercusión reproductiva es un tema controvertido, aunque los estudios señalan que puede causar esterilidad, abortos espontáneos, así como peores resultados tras tratamiento de reproducción. Igualmente, diversos estudios describen que las pacientes con adenomiosis tienen un mayor riesgo de complicaciones obstétricas tardías, fundamentalmente causadas por insuficiencia placentaria. Esto puede deberse a una escasa receptividad endometrial por alteración de la decidualización y a un aumento de la contractilidad miometrial, ya que la arquitectura y función normal del miometrio se encuentran alteradas en estas pacientes. (81)

Adherencias uterinas/Síndrome de Asherman: son bandas fibrosas de tejido conjuntivo que adhieren las paredes uterinas entre sí. Pueden ser laxas o densas y se estima que su prevalencia en la población general es de 1.5 %; sin embargo, en pacientes con infertilidad y aborto a repetición puede alcanzar un 13 %. Las adherencias intrauterinas son causadas por una injuria sobre el endometrio, que expone la superficie miometrial, facilitando la adhesión entre las paredes uterinas. La causa más frecuente de adherencias intrauterinas son los procedimientos quirúrgicos, especialmente el legrado uterino; sin embargo, pueden también ocurrir como consecuencia de infecciones genitales, como en el caso de los procesos inflamatorios pelvianos y la tuberculosis genital. La atrofia endometrial asociada favorece aún más la aparición de sinequias. Las manifestaciones clínicas de las adherencias intrauterinas pueden ser trastornos menstruales (oligomenorrea o amenorrea), infertilidad, aborto a repetición y parto prematuro. (82)

Los legrados instrumentales dejan como secuelas la presencia intracavitaria de lesiones focalizadas de tejido fibrocicatricial de tamaño y localización variables, que individualmente también interfieren en la nidación embrionaria. (85)

Según un metaanálisis, del 3 al 38 % (con una prevalencia agrupada del 19 %) de las pacientes diagnosticadas de adherencias van a presentar problemas reproductivos. Además, la mayoría de las pacientes que presentaban sinequias tras el legrado tenían alguna anormalidad uterina previa, como malformaciones, pólipos o leiomiomas. Asimismo, en estas mujeres se pueden producir complicaciones obstétricas: aborto espontáneo, embarazo ectópico, parto prematuro y alteraciones en la placentación. (81)

Procesos infecciosos

Agudos: se trata de cuadros de endometritis por una infección localizada en la mucosa uterina, provocando un tejido inapropiado para la implantación embrionaria. Puede ser secundaria a procesos sépticos posparto o postaborto, operación cesárea o miomectomía infectadas, pero con mayor frecuencia aparecen iatrogénicamente en forma primaria y directa a consecuencia de medidas inapropiadas de asepsia y antisepsia al efectuar maniobras intrauterinas de tipo instrumental: histerometría, biopsias, colocación de dispositivos intrauterinos (DIU) o radio intracavitario, histerosalpingografía, histerosonografías, histeroscopias, inseminación intrauterina (IIU), etcétera. Los organismos que con mayor frecuencia invaden el endometrio son del grupo anaeróbico -*Bacteroides fragilis*, *Peptococcus*, *Peptoestreptococcus* y *Clostridium* sp.- y del grupo aeróbico -*Streptococcus* B, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* B y *Pseudomonas aeruginosa*. Con menor frecuencia, se encuentra agentes etiológicos virales, *Citomegalovirus*, herpes, *Mycoplasma*, *Chlamydia trachomatis*, etcétera. En forma secundaria, puede ser consecuencia de una infección por vía hematógena o debido a invasión por contigüidad de una cervicitis o salpingitis. (85)

Crónicos: representados por la endometritis tuberculosa que invade la mucosa uterina por diseminación hematógena, teniendo como foco primario al pulmón y menos común al riñón. En la actualidad, se le considera como entidad rara, debido a la extensión masiva de profilaxis preventivas, por un lado, y a la utilización de antibióticos altamente eficaces, por otro. (85)

Procedimientos diagnósticos

Procedimientos para evaluar tamaño y forma de la cavidad endometrial

- Histerometría: permite verificar la posición uterina determinada por palpación bimanual y evaluar forma, consistencia e irregularidades en la cavidad endometrial, distorsiones en el canal endocervical, así como detectar obstrucciones, adherencias y tumores, entre otros. (80)

Procedimientos que toman material de la cavidad endometrial

- Biopsia de endometrio y legrado uterino: el estudio histofisiológico del endometrio obtenido mediante una de las técnicas señaladas y realizado en la fase proliferativa del ciclo (días 8 a 10) es de valor para el diagnóstico de procesos infecciosos, hiperplasia y pólipos endometriales; en la fase secretoria (días 20 a 22), para establecer y fechar los cambios de secreción endometrial con objeto de detectar una fase lútea adecuada o no. (85)

- Cultivos endometriales: hay una mayor probabilidad de detección de agentes infecciosos. Se recomienda efectuar la toma en la etapa proliferativa tardía, excepto ante sospecha de tuberculosis endometrial, en la que se sugiere la fase lútea tardía o la menstruación. Los cultivos endometriales son de especial utilidad en pacientes con falla repetida de implantación, que se ha correlacionado con la presencia de un mayor número de colonias del género *Lactobacillus reuteri*. (80)

Procedimientos radiográficos y sonográficos

- Ultrasonografía: se basa en el empleo de ondas de sonido de alta frecuencia que se reflejan de manera distinta según la densidad y el tamaño de la estructura que se estudia. Esto se registra en una pantalla, donde se seleccionan las imágenes definitivas para impresión. La vía vaginal, la más usada, ofrece mayor definición y se emplea para diferenciar entre tumoraciones sólidas y quísticas, precisar su origen y evaluar el crecimiento endometrial, el cual se correlaciona con el desarrollo folicular ovárico. (80)
- Histerosonografía: conocida también como sonohisterografía (SHG), resultado de las observaciones de la presencia de líquido en la cavidad uterina, principalmente, mejora la imagen de esta estructura. Es bien tolerada y su sensibilidad y especificidad es superior a la HSG. La SHG permite una mejor diferenciación de las capas del endometrio y miometrio e identifica lesiones intracavitarias con mejor nitidez y precisión que la ecografía transvaginal convencional: pólipos, miomas submucosos, calcificaciones localizadas o cuerpos extraños, sinequias y adherencias intracavitarias, anomalías del desarrollo, etcétera. (85)
- Histerosalpingografía (HSG): define con precisión el tamaño y la forma de la cavidad uterina. Aporta imágenes claras de casi todas las alteraciones del desarrollo uterino (unicorne, tabicado, bicorne y didelfo) y, con excepciones, identificará además con fiabilidad la mayoría de los miomas submucosos y adherencias intrauterinas que pueden tener implicaciones importantes para la reproducción. (1) Consiste en el examen radiológico de la cavidad uterina y los conductos tubáricos opacificados por la inyección de una sustancia de contraste hidrosoluble de baja osmolaridad. (85) Presenta buena sensibilidad y especificidad para el estudio de la cavidad uterina en ausencia de obstrucción cervical, pero su utilidad es limitada, ya que no puede informar sobre el contorno uterino ni de la existencia de cuernos uterinos no comunicados. (86) Las diversas anomalías del desarrollo del útero tienen por lo general un aspecto característico en la HSG. La cavidad

de un útero unicorno suele ser algo tubular, está desviada hacia la izquierda o hacia la derecha y tiene un solo cuerno y una trompa de Falopio. Tanto el útero tabicado como el bicorne muestran normalmente un segmento inferior común que se divide en dos cuernos distintos adoptando una configuración en forma de Y con distancia variable entre los brazos superiores, por ello, no pueden diferenciarse solo con la HSG y se precisan más evaluaciones para establecer un diagnóstico exacto. Los miomas y los pólipos más grandes producen en general defectos de relleno curvilíneos, de tamaño y forma diferentes. En las mujeres con adherencias intrauterinas, la HSG muestra a menudo contornos muy irregulares y defectos de relleno y, en casos severos, no se detecta la cavidad. (1)

- Ecografía transvaginal y ecohisterografía: la primera es utilizada de manera universal en el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad: evaluación de útero, ovarios y anexos, seguimiento del desarrollo folicular durante la inducción de la ovulación, recuperación ovocitaria durante la FIV, control ecográfico en la IIU y en la transferencia embrionaria. El examen ultrasonográfico provee información útil sobre la presencia o ausencia de patología pélvica (en el capítulo que nos ocupa: cérvix, miometrio y endometrio) y el estado óptimo del aparato reproductor femenino, antes de iniciar tratamientos de infertilidad. (85) La segunda, consiste en una ecografía transvaginal realizada durante o después de la introducción de suero salino estéril con cualquiera de los diversos catéteres diseñados a tal efecto (también denominada hidroecografía y ecografía con infusión de suero salino). Define con precisión los contornos de la cavidad y demuestra fácilmente las lesiones intrauterinas, incluso las pequeñas. (1)
- Tomografía axial computarizada (TAC): se emplea para mayor precisión al evaluar los cambios de tamaño de tumores uterinos con diferentes modalidades terapéuticas. (80)
- Resonancia magnética nuclear (RMN o MRI): da información objetiva de vagina, cérvix, cavidad y paredes uterinas, contorno externo del útero y otras estructuras pélvicas a excepción de las trompas. No es invasiva ni emite radiación. De primera elección cuando la ecografía transvaginal (ETV) no puede realizarse (adolescentes). (86)

Procedimientos endoscópicos

- Histeroscopia: permite valorar la cavidad uterina, la vagina, el canal cervical y los ostium tubáricos (86). Para el diagnóstico y tratamiento de malformaciones uterinas congénitas, adherencias intrauterinas, pólipos endometriales, miomas submucosos y cuerpos extraños retenidos. Es el estándar de oro para el diagnóstico y tratamiento de patología intrauterina. A pesar de lo anterior, debe realizarse en pacientes con indicaciones específicas y no como procedimiento de primera línea en todas las infértiles. (80)
- Laparoscopia: considerada como el estándar de oro para el diagnóstico de estas anomalías por la visualización directa del contorno uterino, lo que permite el diagnóstico diferencial entre útero septo, bicorne y didelfo. Actualmente, no se considera de primera línea por su invasividad y mayor costo. (86)

Factor tubárico: obstrucción de las trompas de Falopio

La obstrucción tubárica es una de las causas más comunes de infertilidad (representando entre el 25 y el 35 %). (1, 87)

El mecanismo responsable de la infertilidad por factor tubárico implica alteraciones en la anatomía que impiden la unión del espermatozoide con el óvulo. Las obstrucciones de las trompas proximales impiden que los espermatozoides lleguen a la porción distal de la trompa de Falopio donde normalmente ocurre la fecundación, mientras que las oclusiones tubáricas distales impiden la captura de óvulos del ovario adyacente. (1)

Algunas patologías que se asocian a la infertilidad y provocan la obstrucción parcial o completa de las trompas de Falopio son las anomalías congénitas, las enfermedades inflamatorias agudas y persistentes, la endometriosis, entre otras. (88)

Para eliminar la obstrucción de las trompas de Falopio y restaurar la función reproductiva, es necesario realizar un diagnóstico preciso y un tratamiento óptimo. (1)

Histerosalpingografía (HSG)

La HSG se puede realizar como prueba de detección preliminar en caso de sospecha de infertilidad debido a algún factor tubárico en mujeres sin enfermedad inflamatoria pélvica ni endometriosis. Es el método más utilizado, ya que no es invasivo y, además, es económico. (88)

Tiene una sensibilidad del 84 % y especificidad del 75 %. Durante el procedimiento, primero se debe inyectar un tinte radiopaco (permite la visualización fluoroscópica de la cavidad uterina y las trompas de Falopio) en la cavidad uterina y después se debe utilizar un intensificador de imágenes en la sala de rayos X. Para

ver el interior de la cavidad uterina y las trompas, es necesario el uso de una cánula y un catéter de Foley. Para que pueda ser realizada la HSG, la paciente debe estar en un periodo menstrual tardío (día 7-10 del ciclo) y no tener alguna infección pélvica. (88, 89)

La permeabilidad tubárica se confirma por el derrame de tinte bilateral. En el caso del hidrosálpinx se observa una gran masa de tinte sin derrame peritoneal, mientras que un bloqueo de ángulo bilateral con extravasación de tinte es altamente indicativo de salpingitis tuberculosa. (88, 90)

Laparoscopia

La laparoscopia es el estándar de oro para el diagnóstico y evaluación del factor tubárico como causante de infertilidad femenina. Normalmente es realizada durante la fase proliferativa del útero y tiene diversos usos (Tabla 5). Sus desventajas son que es costosa, invasiva y requiere anestesia. (88)

Tabla 5. Usos de la laparoscopia como herramienta en el diagnóstico y manejo de infertilidad femenina por factor tubárico

DetECCIÓN de permeabilidad tubárica, ubicación de obstrucciones y su tamaño.
DetECCIÓN de cambios en el hidrosálpinx.
DetECCIÓN y restauración de anomalías en la motilidad de las trompas de Falopio.
DetECCIÓN y separación precisa de adherencias alrededor de las trompas o adhesión pélvica.
DetECCIÓN de aglutinación de fimbrias.
Evaluación de la estructura de las trompas de Falopio y su relación con otros tejidos y órganos.
Diagnóstico de enfermedades como la endometriosis pélvica.

Fuente: (88).

Sonohisterosalpingografía y histerosalpingosonografía con contraste (HyCoSy)

Una forma útil y segura de acceder a la cavidad uterina y comprobar la permeabilidad de las trompas de Falopio se puede realizar a través de una sonohisterosalpingografía, en donde se inyecta solución salina (~200 ml) a través de un catéter de Foley con ayuda de un ultrasonido. (88, 91)

El derrame de solución salina en el saco de Douglas indica la ausencia de obstrucción en las trompas de Falopio. (92) La histerosalpingosonografía con contraste produce imágenes 3D e incluso 4D. (93) Las ventajas de este procedimiento, es que los pacientes muestran una mejor tolerancia al dolor, evita el uso de agentes de contraste que contengan yodo y previene el uso de radiaciones ionizantes. (94)

Faloposcopia

La faloposcopia es un estudio tubárico que permite la visualización anterógrada transcavitaria de la luz de las trompas de Falopio hasta las fimbrias. Esto es realizado a través de fibroscopios flexibles con irrigación y luz incorporada, permitiendo la visualización de las cavidades del aparato reproductor femenino. Este procedimiento es llevado a cabo por medio de una visión histeroscópica, introducción directa un catéter o en conjunto con una laparoscopia. (95)

Es una técnica transvaginal microendoscópica que es útil para el diagnóstico y manejo de patologías o alteraciones endotubáricas. (96)

Hidrolaparoscopia transvaginal

La fertiloscopia es una nueva técnica de diagnóstico mínimamente invasiva que permite evitar intervenciones invasivas como la laparoscopia diagnóstica, y también las incomodidades de procedimientos como la histerosalpingografía. Permite la visualización de la pelvis posterior (cara posterior del útero, ovarios, trompas y otras estructuras), al introducir un dispositivo óptico en el saco de Douglas, a través del fórnix vaginal bajo previa anestesia general o local. Por medio de este procedimiento es posible realizar pequeñas intervenciones, como adhesiolisis, perforación ovárica, coagulación de puntos de endometriosis y realizar la cromosalpingoscopia y salpingoscopia. (97)

La hidrolaparoscopia transvaginal es un procedimiento alternativo a la histerosalpingografía (HSG) y la laparoscopia, que permite la visualización directa de la cavidad peritoneal femenina. (98)

En este método es utilizada una aguja reutilizable con resorte y longitud ajustable (1 a 2.5 cm) para acceder a la pelvis (a diferencia de la fertiloscopia, donde el acceso se realiza con un instrumento de un solo uso). Esto resulta ventajoso cuando se requiere examinar a pacientes con obesidad. (99)

A diferencia de la HSG tradicional para la evaluación de la permeabilidad tubárica, permite la inspección directa de la mucosa. También, el acceso a la luz tubárica es más fácil, lo que permite la visualización tubárica interna y además es posible realizar por medio de la hidrolaparoscopia transvaginal, intervenciones como la adhesiolisis, manejo de endometriosis y perforación ovárica. (98)

Pruebas de anticuerpos frente a *Chlamydia*

La infección genital es la causa más importante de infertilidad en todo el mundo, y, además de las trompas de Falopio, es capaz de afectar a todos los sitios anatómicos urogenitales, tanto masculinos como femeninos. (100)

El agente patógeno *Chlamydia trachomatis* es reconocido como uno de los responsables de desarrollar infertilidad en pacientes infectados. Varios estudios han sugerido que las pruebas de anticuerpos contra *Chlamydia* pueden ser tan precisas como la HSG o incluso la laparoscopia para la detección de patología tubárica, incluida la oclusión tubárica, hidrosálpinx y adherencias pélvicas. (1, 101, 103)

La desventaja es que estas pruebas son susceptibles a falsos-positivos o falsos-negativos y su valor predictivo (al igual que de cualquier otra prueba diagnóstica) depende de la prevalencia de la enfermedad en la población analizada. (104)

Debido a que el rendimiento diagnóstico de las pruebas de anticuerpos contra *Chlamydia* es limitado, actualmente, la histerosalpingografía u otros procedimientos siguen siendo más utilizados en el diagnóstico de infertilidad a causa de factor tubárico en las pacientes femeninas. (1)

La cirugía tubárica en la era de las TRA

Los constantes avances en las técnicas de reproducción asistida (TRA) han mejorado los resultados de la fertilización *in vitro* (FIV) hasta el punto de que ahora superan lo que se puede lograr con la cirugía reconstructiva de trompas de Falopio. Hoy en día, los tratamientos quirúrgicos para la infertilidad por factor tubárico se encuentran en declive. (1)

A pesar de los avances en las TRA, la cirugía tubárica sigue siendo una opción de tratamiento para las mujeres que buscan un embarazo después de una esterilización tubárica previa, para aquellas con enfermedad tubárica distal leve (particularmente mujeres jóvenes) y para algunas mujeres con oclusión tubárica proximal. Prácticamente en todas las demás circunstancias, la FIV es la mejor opción. (1)



Figura 2. Pasos de FIV

Fuente: (105).

Tabla 6. Factores esenciales para el diagnóstico de infertilidad inexplicada

Análisis de semen normal
Función ovulatoria normal
Cavidad uterina normal
Al menos permeabilidad tubárica unilateral

Fuente: (1).

Infertilidad inexplicada

Mundialmente, 30 % de las parejas infértiles son diagnosticadas con infertilidad inexplicable o idiopática (Tabla 6). El problema se define como la falta de una causa obvia para la infertilidad de una pareja y la incapacidad de las mujeres de quedar embarazadas después de al menos 12 ciclos de relaciones sexuales sin protección o después de 6 ciclos en mujeres mayores de 35 años (con las evaluaciones estándar normales). (106)

Los tratamientos para la infertilidad inexplicable son empíricos (debido a que se desconoce la causa del padecimiento). La inseminación intrauterina (IIU), la estimulación ovárica con clomifeno o gonadotropinas y la fertilización *in vitro* (FIV) son los tratamientos más habituales. Todos ellos buscan lograr el mismo objetivo: *reunir una cantidad mayor de ovocitos y espermatozoides de lo habitual en el lugar correcto y en el momento adecuado.* (1)

Referencias

1. Taylor HS, Pal L, Seli E. Speroff Endocrinología ginecología clínica y esterilidad. 9a. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2007. 1318 p.
2. Stamou MI, Georgopoulos, NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism [Internet]. 2018; 86: 124-134. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5934335/>.
3. Balasubramanian R, Crowley WF. Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Deficiency. En Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993 [citado el 15 de junio de 2025]. Disponible de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1334/>
4. Alnæs M, Melle KO. Kallmann syndrome. Tidsskrift for Den norske legeförening [Internet]. 2019 [citado 15 de junio de 2025]; 139. Disponible en: <https://tidsskriftet.no/en/2019/11/kort-kasuistikk/kallmann-syndrome>
5. Sonne J, Leslie SW, Lopez-Ojeda W. Kallmann Syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado el 15 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538210/>
6. Sumeet A, YO, VL. A case of novel mutation in ANOS1 (KAL1) gene and review of Kallmann syndrome. Endocrinology Diabetes and Metabolism Case Reports. 2023.
7. John Hopkins Medicine. Craniopharyngioma [Internet]. 2021 [citado 15 de junio de 2025]. Disponible de: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/craniopharyngioma>
8. American Association of Neurological Surgeons. Craniopharyngiomas [Internet]. 29 de abril 2024. [citado 15 de junio de 2025]. Disponible de: <https://www.aans.org/patients/conditions-treatments/craniopharyngiomas/>
9. Russ S, Anastasopoulou C, Shafiq I. Pituitary Adenoma. En StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado el 15 de junio de 2025]. Disponible de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554451/>
10. Siemons LJ, Mahler CH. Hypogonadotropic hypogonadism in hemochromatosis: recovery of reproductive function after iron depletion. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 1987; 65 (3): 585-587. Disponible de: <https://doi.org/10.1210/jcem-65-3-585>
11. Cundy T, Butler J, Bomford A, Williams R. Reversibility of hypogonadotrophic hypogonadism associated with genetic haemochromatosis. Clinical Endocrinology [Internet]. 1993 [citado 15 de junio de 2025]; 38 (6): 617–20. Disponible de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2265.1993.tb02143.x>

12. Carter JN, Tyson JE, Tous G, Vliet SV, Faiman C, Friesen HG. Prolactin-Secreting Tumors and Hypogonadism in 22 Men. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1978 [citado 15 de junio de 2025]; 299 (16): 847-52. Disponible de: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197810192991602>
13. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertility and Sterility* [Internet]. 1 de abril de 1996 [citado 15 de junio de 2025]; 65 (4): 821-829. Disponible de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216582211>
14. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of Serum Testosterone Levels During Chronic Glucocorticoid Therapy. *Ann Intern Med* [Internet]. 1986 [citado 15 de junio de 2025]; 104 (5): 648-651. Disponible de: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-104-5-648>
15. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer E, Adriaensen H, et al. Endocrine Consequences of Long-Term Intrathecal Administration of Opioids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2000 [citado 15 de junio de 2025]; 85 (6): 2215-2222. Disponible de: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.6.6615>
16. Finch PM, Roberts LJ, Price L, Hadlow NC, Pullan PT. Hypogonadism in Patients Treated With Intrathecal Morphine. *The Clinical Journal of Pain* [Internet]. 2000 [citado 15 de junio de 2025]; 16 (3): 251. Disponible de: https://journals.lww.com/clinicalpain/abstract/2000/09000/hypogonadism_in_patients_treated_with_intrathecal.11.aspx
17. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma Testosterone and Sexual Function in Men Receiving Buprenorphine Maintenance for Opioid Dependence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 de enero de 2005 [citado 15 de junio de 2025]; 90 (1): 203-6. Disponible de: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0929>
18. Spratt DI, Cox P, Orav J, Moloney J, Bigos T. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 de junio de 1993 [citado 15 de junio de 2025]; 76 (6): 1548-1554. Disponible de: <https://doi.org/10.1210/jcem.76.6.8501163>
19. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary Dysfunction Following Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *JAMA* [Internet]. 2007 [citado 15 de junio de 2025]; 298 (12): 1429-1438. Disponible de: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/208915>

20. Singh J, Sahoo AK, Swain J, Mangaraj S, Kanwar JB, Manglunia A. Assessment of hypogonadism and its determinants among adult men with type 2 diabetes mellitus. *Primary Care Diabetes* [Internet]. 1 de agosto de 2023 [citado 15 de junio de 2025]; 17 (4): 348-353. Disponible de: [https://www.primary-care-diabetes.com/article/S1751-9918\(23\)00099-2/abstract](https://www.primary-care-diabetes.com/article/S1751-9918(23)00099-2/abstract)
21. Hayek AA, Khawaja NM, Khader YS, Jaffal SK, Ajlouni KM. The prevalence of Hypogonadism among diabetic and non-diabetic men in Jordan. *Journal of Diabetes and its Complications* [Internet]. 1 de marzo de 2014 [citado 15 de junio de 2025]; 28 (2): 135-40. Disponible de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872713002821>
22. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *International Journal of Clinical Practice* [Internet]. 2010 [citado 15 de junio de 2025]; 64 (6): 682-96. Disponible de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-1241.2010.02355.x>
23. Zheng R, Cao L, Cao W, Chu X, Hu Y, Zhang H, et al. Risk Factors for Hypogonadism in Male Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research* [Internet]. 2016 [citado 15 de junio de 2025]; 2016 (1): 5162167. Disponible de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1155/2016/5162167>
24. Al Hayek AA, Robert AA, Alshammari G, Hakami H, Al Dawish MA. Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study From Saudi Arabia. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* [Internet]. 19 de mayo de 2017 [citado 15 de junio de 2025]; 10: 1179551417710209. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439570/>
25. Flannery MT, Pattani S, Wallach PM, Warner E. Hypothalamic Tuberculoma Associated with Secondary Panhypopituitarism. *The American Journal of the Medical Sciences* [Internet]. 1 de agosto de 1993 [citado 15 de junio de 2025]; 306 (2): 101-103. Disponible de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002962915354586>
26. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism – Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *European Endocrinology* [Internet]. 2019 [citado 15 de junio de 2025]; 15 (2): 83-90. Disponible de: <https://www.touchendocrinology.com/male-obesity-related-secondary-hypogonadism-pathophysiology-clinical-implications-and-management/>
27. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 15 de junio de 2025]; 40 (2): 123-34. Disponible de: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0541-6>

28. Sá R, Ferraz L, Barros A, Sousa M. The Klinefelter Syndrome and Testicular Sperm Retrieval Outcomes. *Genes* [Internet]. marzo de 2023 [citado 15 de junio de 2025]; 14 (3): 647. Disponible de: <https://www.mdpi.com/2073-4425/14/3/647>
29. Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW, Gandy HM, Drucker WD. Klinefelter's syndrome and its variants: a hormonal and chromosomal study. *Recent Prog Horm Res.* 1968; 24: 321-363.
30. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *The Lancet* [Internet]. 17 de julio de 2004 [citado 15 de junio de 2025]; 364 (9430): 273-383. Disponible de: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(04\)16678-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)16678-6/abstract)
31. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt CH, Bojesen A. Klinefelter Syndrome – A Clinical Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 de enero de 2013 [citado 15 de junio de 2025]; 98 (1): 20-30. Disponible de: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2382>
32. Fan Y, Silber SJ. Y Chromosome Infertility. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. *GeneReviews®* [Internet]. 1993 [citado 15 de junio de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1339/>
33. O'Hara L, Smith LB. Androgen receptor roles in spermatogenesis and infertility. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 de agosto de 2015 [citado 15 de junio de 2025]; 29 (4): 595-605. Disponible de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X15000299>
34. Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. X-Chromosome Inactivation Patterns and Androgen Receptor Functionality Influence Phenotype and Social Characteristics as Well as Pharmacogenetics of Testosterone Therapy in Klinefelter Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 de diciembre de 2004 [citado 15 de junio de 2025]; 89 (12): 6208-6217. Disponible de: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1424>
35. Zinn AR, Ramos P, Elder FF, Kowal K, Samango-Sprouse C, Ross JL. Androgen Receptor CAGn Repeat Length Influences Phenotype of 47,XXY (Klinefelter) Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 de septiembre de 2005 [citado 15 de junio de 2025]; 90 (9): 5041-5046. Disponible de: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0432>
36. Von Eckardstein S, Syska A, Gromoll J, Kamischke A, Simoni M, Nieschlag E. Inverse Correlation between Sperm Concentration and Number of Androgen Receptor CAG Repeats in Normal Men1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 de junio de 2001 [citado 15 de junio de 2025]; 86 (6): 2585-2590. Disponible de: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7608>

37. Wallerand H, Rémy-Martin A, Chabannes E, Bermont L, Adessi GL, Bittard H. Relationship between expansion of the CAG repeat in exon 1 of the androgen receptor gene and idiopathic male infertility. *Fertility and Sterility* [Internet]. 1 de octubre de 2001 [citado 15 de junio de 2025]; 76 (4): 769-74. Disponible de: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(01\)01987-2/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(01)01987-2/fulltext)
38. Dowsing AT, Yong EL, Clark M, McLachlan RI, Kretser DM de, Trounson AO. Linkage between male infertility and trinucleotide repeat expansion in the androgen-receptor gene. *The Lancet* [Internet]. 21 de agosto de 1999 [citado 15 de junio de 2025]; 354 (9179): 640-643. Disponible de: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)08413-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)08413-X/abstract)
39. Nuti F, Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reproductive BioMedicine Online* [Internet]. 1 de enero de 2008 [citado 15 de junio de 2025]; 16 (4): 504-513. Disponible de: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)60457-9/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)60457-9/fulltext)
40. Tapanainen JS, Aittomäki K, Min J, Vaskivuo T, Huhtaniemi IT. Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* [Internet]. febrero de 1997 [citado 15 de junio de 2025]; 15 (2): 205-6. Disponible de: <https://www.nature.com/articles/ng0297-205>
41. Simoni M, Gromoll J, Höppner W, Kamischke A, Krafft T, Stähle D, et al. Mutational Analysis of the Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Receptor in Normal and Infertile Men: Identification and Characterization of Two Discrete FSH Receptor Isoforms1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 de febrero de 1999 [citado 15 de junio de 2025]; 84 (2): 751-755. Disponible de: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5500>
42. Rodprasert W, Virtanen HE, Toppari J. Cryptorchidism and puberty. *Front Endocrinol* [Internet]. 12 de marzo de 2024 [citado 15 de junio de 2025]; 15. Disponible de: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1347435/full>
43. Gurney JK, McGlynn KA, Stanley J, Merriman T, Signal V, Shaw C, et al. Risk factors for cryptorchidism. *Nat Rev Urol* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 15 de junio de 2025]; 14 (9): 534-548. Disponible de: <https://www.nature.com/articles/nrurol.2017.90>
44. Kollin C, Karpe B, Hesser U, Granholm T, Ritzén EM. Surgical Treatment of Unilaterally Undescended Testes: Testicular Growth After Randomization to Orchiopexy at Age 9 Months or 3 Years. *The Journal of Urology* [Internet]. octubre de 2007 [citado 15 de junio de 2025]; 178 (4s): 1589-1593. Disponible de: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2007.03.173>

45. Kolon TF, Herndon CDA, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, et al. Evaluation and Treatment of Cryptorchidism: AUA Guideline. *The Journal of Urology* [Internet]. agosto de 2014 [citado 15 de junio de 2025]; 192 (2): 337-345. Disponible de: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2014.05.005>
46. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at Surgery for Undescended Testis and Risk of Testicular Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 3 de mayo de 2007 [citado 15 de junio de 2025]; 356 (18): 1835-1841. Disponible de: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa067588>
47. Jensen MS, Olsen LH, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J, Henriksen TB. Age at Cryptorchidism Diagnosis and Orchiopexy in Denmark: A Population Based Study of 508,964 Boys Born From 1995 to 2009. *The Journal of Urology* [Internet]. octubre de 2011 [citado 15 de junio de 2025]; 186 (4s): 1595-1600. Disponible de: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2011.03.070>
48. Ritzén EM. Undescended testes: a consensus on management. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. diciembre de 2008 [citado 15 de junio de 2025]; 159 (suppl_1): S87-90. Disponible de: https://academic.oup.com/ejendo/article/159/Supplement_1/S87/6675920
49. Macleod R, Biyani CS, Cartledge J, Eardley I. Varicocele. *BMJ Clin Evid* [Internet]. 13 de julio de 2015 [citado 15 de junio de 2025]; 2015: 1806. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4500994/>
50. Damsgaard J, Joensen UN, Carlsen E, Erenpreiss J, Jensen MB, Matulevicius V, et al. Varicocele Is Associated with Impaired Semen Quality and Reproductive Hormone Levels: A Study of 7035 Healthy Young Men from Six European Countries. *European Urology* [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 15 de junio de 2025]; 70 (6): 1019-1029. Disponible de: [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(16\)30396-7/abstract](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(16)30396-7/abstract)
51. Fang Y, Su Y, Xu J, Hu Z, Zhao K, Liu C, et al. Varicocele-Mediated Male Infertility: From the Perspective of Testicular Immunity and Inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 31 de agosto de 2021 [citado 15 de junio de 2025]; 12. Disponible de: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.729539/full>
52. Eisenberg ML, Lipshultz LI. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology. *Indian Journal of Urology* [Internet]. marzo de 2011 [citado 15 de junio de 2025]; 27 (1): 58. Disponible de: https://journals.lww.com/indianjurol/fulltext/2011/27010/varicocele_induced_infertility__newer_insights.12.aspx

53. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and Male Factor Infertility Treatment: A New Meta-analysis and Review of the Role of Varicocele Repair. *European Urology* [Internet]. 1 de octubre de 2011 [citado 15 de junio de 2025]; 60 (4): 796-808. Disponible de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283811006427>
54. Wu H, Wang F, Tang D, Han D. Mumps Orchitis: Clinical Aspects and Mechanisms. *Front Immunol* [Internet]. 18 de marzo de 2021 [citado 15 de junio de 2025]; 12. Disponible de: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.582946/full>
55. Gazvani MR, Buckett W, Luckas MJ, Aird IA, Hipkin LJ, Lewis-Jones DI. Conservative management of azoospermia following steroid abuse. *Human Reproduction* [Internet]. 1 de agosto de 1997 [citado 15 de junio de 2025]; 12 (8): 1706-1708. Disponible de: <https://doi.org/10.1093/humrep/12.8.1706>
56. De Felice F, Marchetti C, Marampon F, Cascialli G, Muzii L, Tombolini V. Radiation effects on male fertility. *Andrology* [Internet]. 2019 [citado 15 de junio de 2025]; 7 (1): 2-7. Disponible de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/andr.12562>
57. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of Graded Doses of Ionizing Radiation on the Human Testis. *Radiation Research* [Internet]. 1974 [citado 15 de junio de 2025]; 59 (3): 665-678. Disponible de: <https://www.jstor.org/stable/3574084>
58. Katz DJ, Shoshany O, Teloken P. Male infertility - The other side of the equation. *Australian Family Physician* [Internet]. 2017 [citado 15 de junio de 2025]; 46 (9): 641-646. Disponible de: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/september/male-infertility>
59. Dumanski SM, Ahmed SB. Fertility and reproductive care in chronic kidney disease. *J Nephrol* [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 15 de junio de 2025]; 32 (1): 39-50. Disponible de: <https://doi.org/10.1007/s40620-018-00569-9>
60. Hawksworth DJ, Burnett AL. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Male Sexual Dysfunction, and Infertility: Common Links, Common Problems. *Sexual Medicine Reviews* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 15 de junio de 2025]; 8 (2): 274-285. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.01.002>
61. Agbaraji VO, Scott RB, Leto S, Kingslow LW. Fertility studies in sickle cell disease: semen analysis in adult male patients. *Int J Fertil* [Internet]. 1988; 33 (5): 347-352.
62. James ER, Carrell DT, Aston KI, Jenkins TG, Yeste M, Salas-Huetos A. The Role of the Epididymis and the Contribution of Epididymosomes to Mammalian Reproduction. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. enero de 2020 [citado 15 de junio de 2025]; 21 (15): 5377. Disponible de: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/15/5377>

63. McConaghy JR, Panchal B. Epididymitis: An Overview. *afp* [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 15 de junio de 2025]; 94 (9): 723-726. Disponible de: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/1101/p723.html>
64. Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, et al. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environmental Health* [Internet]. 18 de agosto de 2009 [citado 15 de junio de 2025]; 8 (1): 37. Disponible de: <https://doi.org/10.1186/1476-069X-8-37>
65. Cai Z, Li H. Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens. *Front Genet* [Internet]. 11 de febrero de 2022 [citado 15 de junio de 2025]; 13 (775123): 1-8. Disponible de: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2022.775123/full>
66. Velez D, Pagani R, Mima M, Ohlander S. Vasectomy: a guidelines-based approach to male surgical contraception. *Fertility and Sterility* [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 15 de junio de 2025]; 115 (6): 1365-368. Disponible de: <https://www.fertstert.org/article/S0015-0282%2821%2900250-8/fulltext>
67. Skeik N, Jabr FI. Kartagener syndrome. *Int J Gen Med* [Internet]. 12 de enero de 2011 [citado 15 de junio de 2025]; 4: 41-3. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056330/>
68. Cihanbeylerden M, Kurt B. Young's syndrome, a rare syndrome that can cause infertility and mimics cystic fibrosis and immotile-cilia syndrome: a case report. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. septiembre de 2022 [citado 15 de junio de 2025]; 26 (18): 6569-6571. Disponible de: https://doi.org/10.26355/eurrev_202209_29755
69. Mohammed SK, Jan A. Young Syndrome. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 15 de junio de 2025]. Disponible de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539867/>
70. Sinha V, Elliott S, Ibrahim E, Lynne CM, Brackett NL. Reproductive Health of Men with Spinal Cord Injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* [Internet]. 2017 [citado 15 de junio de 2025]; 23 (1): 31-41. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340507/>
71. Bauman WA, La Fontaine MF, Ciriigliaro CM, Kirshblum SC, Spungen AM. Lean tissue mass and energy expenditure are retained in hypogonadal men with spinal cord injury after discontinuation of testosterone replacement therapy. *J Spinal Cord Med* [Internet]. enero de 2015 [citado 15 de junio de 2025]; 38 (1): 38-47. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293532/>

72. Qiu Q, Chen J, Xu N, Zhou X, Ye C, Liu M, et al. Effects of autonomic nervous system disorders on male infertility. *Front Neurol* [Internet]. 23 de octubre de 2023 [citado 15 de junio de 2025]; 14. Disponible de: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1277795/full>
73. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Estudio de la reserva funcional ovárica [Internet]. 2017; 60 (4): 388-97. Disponible de: https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n4/17_GAP_reserva_funcional_ovarica_3008.pdf
74. Amanvermez R, Tosun M. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. *Int J Fertil Steril* [Internet]. 2016 [citado 15 de junio de 2025]; 9 (4): 411-415. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4793161/>
75. Yeganeh L, Giri R, Flanagan M, Panay N, Anderson RA, Bennie A, et al. Evidence-based guideline: Premature Ovarian Insufficiency† ‡. *Fertility and Sterility* [Internet]. 1 de febrero de 2025 [citado 15 de junio de 2025]; 123 (2): 221-236. Disponible de: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(24\)02385-9/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(24)02385-9/fulltext)
76. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, et al. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertility and Sterility* [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 15 de junio de 2025]; 106 (7): 1634-1647. Disponible de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216627814>
77. Palomba S, Costanzi F, Nelson SM, Caserta D, Humaidan P. Interventions to prevent or reduce the incidence and severity of ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic umbrella review of the best clinical evidence. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 21 de julio de 2023 [citado 15 de junio de 2025]; 21 (1): 21-67. Disponible de: <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01113-6>
78. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, et al. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertility and Sterility* [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 15 de junio de 2025]; 116 (5): 1255-1265. Disponible de: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(21\)01984-1/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(21)01984-1/fulltext)
79. Ranisavljevic N, Huberlant S, Montagut M, Alonzo PM, Darné B, Languille S, et al. Low Luteal Serum Progesterone Levels Are Associated With Lower Ongoing Pregnancy and Live Birth Rates in ART: Systematic Review and Meta-Analyses. *Front Endocrinol* [Internet]. 10 de junio de 2022 [citado 15 de junio de 2025]; 13. Disponible de: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.892753/full>
80. Peña EP. Atención integral de la infertilidad: endocrinología, cirugía y reproducción asistida. 4ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2020.

81. Romero M, Frías Z, del Río I. Esterilidad de origen uterino. Revisión narrativa de la bibliografía. *Clin Invest Ginecol Obstet* [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 15 de junio de 2025]; 48 (4). Disponible de: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-esterilidad-origen-uterino-revision-narrativa-S0210573X2100040X>
82. Albornoz V, Gonzalo A. Patología uterina y su impacto en la fertilidad. *Rev Med Clin Condes* [Internet]. 1 de mayo de 2010 [citado 15 de junio de 2025]; 21 (3): 409-415. Disponible de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-patologia-uterina-su-impacto-fertilidad-S0716864010705526>
83. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Gynecol Surg* [Internet]. febrero de 2016 [citado 15 de junio de 2025]; 13 (1): 1-16. Disponible de: <https://gynecolsurg.springeropen.com/articles/10.1007/s10397-015-0909-1>
84. Jegaden M, Debras E, Pourcelot A, Bendifallah S, Capmas P, Fernandez H. Malformaciones uterovaginales y fertilidad. *EM-Consulte* [Internet]. 2023 [citado 15 de junio de 2025]. Disponible de: <https://www.em-consulte.com/es/article/1617414/malformaciones-uterovaginales-y-fertilidad>
85. Valencia I, Valencia P, Ordoñez S. Factor Uterino de Infertilidad. *Rev Peru Ginecol Obstet* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 15 de junio de 2025]; 52 (2): 89-99. Disponible de: <http://51.222.106.123/index.php/RPGO/article/view/337>
86. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Estudio y tratamiento de la esterilidad de origen uterino. *Prog Obstet Ginecol* [Internet]. 2019; 62 (5): 497-510. Disponible de: https://sego.es/documentos/progresos/v62-2019/n5/13-GAP_ESTUDIO-TRATAMIENTO-ESTERILIDAD-ORIGEN-UTERINO.pdf
87. Honoré GM, Holden AEC, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertility and Sterility* [Internet]. 1 de mayo de 1999 [citado 15 de junio de 2025]; 71 (5): 785-795. Disponible de: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(99\)00014-X/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(99)00014-X/fulltext)
88. Ambildhuke K, Pajai S, Chimegave A, Mundhada R, Kabra P. A Review of Tubal Factors Affecting Fertility and its Management. *Cureus* [Internet]. 2022 [citado 15 de junio de 2025]; 14 (11): e30990. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9717713/>
89. Panchal S, Nagori C. Imaging techniques for assessment of tubal status. *J Hum Reprod Sci* [Internet]. 2014 [citado 15 de junio de 2025]; 7 (1): 2-12. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4018793/>

90. Ghonge NP, Ghonge SD, Singhal AA. Role of Hysterosalpingography (HSG) and Sono-HSG. Intra Uterine Adhesions [Internet]. 2020 [citado 15 de junio de 2025]: 61-87. Disponible de: https://doi.org/10.1007/978-981-33-4145-6_7
91. Cullinan JA, Fleischer AC, Kepple DM, Arnold AL. Sonohysterography: a technique for endometrial evaluation. *RadioGraphics* [Internet]. mayo de 1995 [citado 15 de junio de 2025]; 15 (3): 501-514. Disponible de: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiographics.15.3.7624559>
92. Revzin MV, Moshiri M, Katz DS, Pellerito JS, Mankowski Gettle L, Menias CO. Imaging Evaluation of Fallopian Tubes and Related Disease: A Primer for Radiologists. *RadioGraphics* [Internet]. septiembre de 2020 [citado 15 de junio de 2025]; 40 (5): 1473-1501. Disponible de: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2020200051>
93. Wang Y, Qian L. Three- or four-dimensional hysterosalpingo contrast sonography for diagnosing tubal patency in infertile females: a systematic review with meta-analysis. *Br J Radiol* [Internet]. 2016 [citado 15 de junio de 2025]; 89 (1063): 20151013. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5257311/>.
94. Gu P, Yang X, Zhao X, Xu D. The value of transvaginal 4-dimensional hysterosalpingo-contrast sonography in predicting the necessity of assisted reproductive technology for women with tubal factor infertility. *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. agosto de 2021 [citado 15 de junio de 2025]; 11 (8): 3698-3714. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8245943/>
95. Endoscopia diagnóstica en esterilidad: laparoscopia, histeroscopia y transhidrolaparoscopia. *Prog Obstet Ginecol* [Internet]. 1 de marzo de 2007 [citado 15 de junio de 2025]; 50 (3): 187-196. Disponible de: <http://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-endoscopia-diagnostica-esterilidad-laparoscopia-histeroscopia-13099853>
96. Kerin J, Daykhovsky L, Grundfest W, Surrey E. Falloposcopy. A microendoscopic transvaginal technique for diagnosing and treating endotubal disease incorporating guide wire cannulation and direct balloon tuboplasty. *J Reprod Med* [Internet]. junio de 1990; 35 (6): 606-612.
97. Pellicano M, Catena U, Di Iorio P, Simonelli V, Sorrentino F, Stella N, et al. Diagnostic and operative fertiloscopy. *Minerva Ginecol* [Internet]. abril de 2007; 59 (2): 175-81.
98. Ezedinma NA, Phelps JY. Transvaginal Hydrolaparoscopy. *JSLs* [Internet]. 2012 [citado 15 de junio de 2025]; 16 (3): 461-465. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3535799/>

99. Gordts S, Gordts S, Puttemans P, Segaeert I, Valkenburg M, Campo R. Systematic use of transvaginal hydrolaparoscopy as a minimally invasive procedure in the exploration of the infertile patient: results and reflections. *Facts Views Vis Obgyn* [Internet]. 2021 [citado 15 de junio de 2025]; 13 (2): 131-140. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8291988/>
100. Rodríguez R, Hernández R, Torres Á, Prieto P, Alberto J. Infección genital y esterilidad. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [Internet]. 1 de enero de 2001 [citado 15 de junio de 2025]; 19 (6): 261-266. Disponible de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X01726328>
101. Dabekausen YA, Evers JL, Land JA, Stals FS. Chlamydia trachomatis antibody testing is more accurate than hysterosalpingography in predicting tubal factor infertility. *Fertility and Sterility* [Internet]. mayo de 1994 [citado 15 de junio de 2025]; 61 (5): 833-837. Disponible de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216566928>
102. Mol BW, Dijkman B, Wertheim P, Lijmer J, van der Veen F, Bossuyt PM. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. junio de 1997; 67 (6): 1031-1037.
103. Land JA, Evers JL, Goossens VJ. How to use Chlamydia antibody testing in subfertility patients. *Human Reproduction* [Internet]. 1 de abril de 1998 [citado 15 de junio de 2025]; 13 (4): 1094-1098. Disponible de: <https://doi.org/10.1093/humrep/13.4.1094>
104. Evers JL, Land JA, Mol BW. Evidence-based medicine for diagnostic questions. *Semin Reprod Med* [Internet]. febrero de 2003; 21 (1): 9-15.
105. Saucedo E, Barrenetxea G, Carti GD, Barranquero M, Azaña S, Salvador Z. La fecundación in vitro (FIV) - ¿Qué es y cuál es su precio? *Reproduccion Asistida ORG* [Internet]. 22 de noviembre de 2024 [citado 04 de enero de 2025]. Disponible de: <https://www.reproduccionasistida.org/fecundacion-in-vitro-fiv/>.
106. Sadeghi MR. Unexplained Infertility, the Controversial Matter in Management of Infertile Couples. *J Reprod Infertil* [Internet]. 2015 [citado 15 de junio de 2025]; 16 (1): 1-2. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322174/>

Guillermo Crespo Flores^{1*}

Ignacio Uriel Macías Paz^{1**}

Tamara Crespo Salcedo^{1**}

Definición

La endometriosis se define clásicamente como la presencia de glándulas y estroma endometrial fuera de la cavidad uterina, pero esta definición no considera la compleja naturaleza multisistémica y patobiológica de la enfermedad. La endometriosis es un síndrome complejo donde prevalece un efecto inflamatorio crónico estrógeno-dependiente que afecta primordialmente a los órganos intrapélvicos, incluidos los ovarios. Se origina cuando el tejido endometrial viaja de manera repetida y retrógrada desde la cavidad uterina hacia la cavidad abdominopélvica (menstruación retrógrada). (1-2)

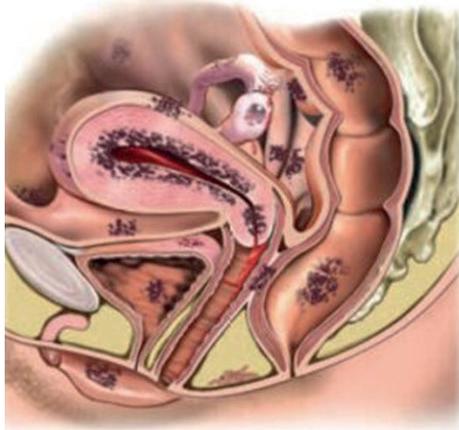


Figura 1. Endometriosis

Fuente: Tomada de gravidia.com Asklepios Medical Atlas. Esterilidad e infertilidad. (3)

¹Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero” * Docente, ** Estudiante.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo se encuentran: bajo peso al nacer, anomalías mullerianas, menarca temprana, ciclos menstruales cortos, menstruaciones abundantes y nuliparidad. Otros factores de riesgo son: un índice de masa corporal bajo, el uso de alcohol y algunos fenotipos como pacientes con pecas y nevos. El ejercicio parece tener un efecto protector, así como el uso de anticonceptivos orales. (4)

La endometriosis tiene un componente hereditario. Si una paciente la padece, el riesgo de que su hija, por ser familiar de primer grado, la padezca es de 3 a 15 veces más que cualquier otra mujer. (5)

El tiempo que se lleva entre la manifestación inicial de los síntomas de la endometriosis y el diagnóstico definitivo es de aproximadamente 7 a 8 años. La tardanza en su valoración es debido a la similitud clínica en la sintomatología con otras patologías. El diagnóstico clínico se corrobora con la visión directa y la toma de biopsia en la laparoscopia (4).

Epidemiología

La endometriosis afecta al 6-10 % de las mujeres en edad reproductiva, se estima que, en 2017, cerca de 190 millones de mujeres en todo el mundo padecían la enfermedad. La verdadera prevalencia de la endometriosis es desconocida, el rango de prevalencia va del 2 al 11 % en mujeres asintomáticas, del 5 al 50 % en mujeres infértiles, del 5 al 21 % en mujeres hospitalizadas por dolor pélvico y en adolescentes varía de 49 % aquellas con dolor pélvico crónico al 75 % en aquellas con dolor pélvico que no responde al tratamiento médico. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 28 años. (1, 4-5)

Patogénesis y fisiopatología

El desarrollo de la endometriosis involucra un proceso interactivo endócrino, inmunológico, proangiogénico y proinflamatorio.

Las teorías iniciales del origen de la endometriosis son la menstruación retrógrada (teoría de Sampson) consistente en el reflujo menstrual de células endometriales viables a través de las salpinges a la cavidad pélvica; sin embargo, solo algunas mujeres desarrollan la enfermedad, lo cual pudiera ser debido a una disfunción inmune peritoneal. (6)

Otra teoría es la metaplasia celómica (teoría de Meyer), la cual establece que células celómicas mesoteliales pluripotenciales adyacentes al peritoneo se convierten en células endometriales. (6)

También están las metástasis linfáticas y vasculares, las cuales explican la endometriosis en zonas no habituales.

Una teoría más es la de origen mulleriano en la que se propone que al tiempo de la organogénesis fetal, el tejido endometrial se posicionó en el fondo de saco, resultando más tarde en endometriosis. (6)

El crecimiento de los implantes endometriosis depende del estradiol, el cual, además de producirse a nivel ovárico, puede crearse a nivel local mediado por la acción de las enzimas esteroidogénicas, incluyendo la aromatasas.

La inflamación es un punto esencial de la endometriosis. El estradiol incrementa la producción de prostaglandina E2, activando la ciclooxigenasa 2. Existen niveles elevados de interleucina 1B (IL-1B), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa, quimiocina L2 (CCL2), quimiocina L5 (CCL5) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Estas citocinas activan las células B acentuando la respuesta inflamatoria y antagonizando la acción de la progesterona. (7)

Como parte del proceso inflamatorio, confluyen un mayor número de linfocitos a nivel peritoneal. Las concentraciones de macrófagos peritoneales aumentan y estimulan las lesiones endometrióticas potenciando la angiogénesis. Las lesiones sobreviven también por una disminución en la citotoxicidad de los linfocitos *natural killers*. (7)

El tejido ectópico endometrial sobreexpresa el receptor beta estrogénico (que promueve la supervivencia celular y perpetúa la inflamación), resultando en una supresión del receptor alfa llevando a una inducción disminuida del receptor de progesterona. En la endometriosis existe una resistencia a la progesterona, que normalmente inhibe la proliferación endometrial dependiente de estrógenos, provocando la decidualización endometrial y actuando como un agente antiinflamatorio. Los mecanismos descritos anteriormente explican, en parte, el complejo cuadro clínico que a continuación se detalla.

Cuadro clínico

La sintomatología incluye dismenorrea, hipermenorrea, dolor pélvico crónico, dispareunia, disquecia, constipación, diarrea, disuria e infertilidad. (1, 8)

Son frecuentes las manifestaciones neurológicas como la ansiedad y la depresión. La fatiga se presenta en el 50-87 % de las pacientes. (8)

El examen clínico debe ser detallado. En la prueba pélvica es importante observar signos de enfermedad avanzada como sensibilidad y dolor a la palpación de fondo de saco vaginal o ligamentos útero-sacros, así como la palpación de nódulos en esta zona. Se puede encontrar también sensibilidad a la palpación de los anexos, induración del septo rectovaginal y la presencia de un útero fijo en retroversión con adherencias. (4, 9)

Existen tres subtipos de endometriosis pélvica. El primero es la endometriosis superficial peritoneal, no visible al ultrasonido solo con la laparoscopia. El segundo es el endometrioma ovárico visible por ultrasonido y por laparoscopia. El tercer subtipo es la endometriosis profunda, antes llamada infiltrativa, vista también por ultrasonido y laparoscopia. (5)

La endometriosis superficial peritoneal es el subtipo más común. Las lesiones endometriósicas superficiales tienen un amplio espectro que van desde lesiones peritoneales superficiales de diferentes colores (transparentes, blancas, rojas, azules, negras) hasta quistes ováricos (endometriomas) pasando por los nódulos (aquellos de más de 5 mm de profundidad se les denomina endometriosis profunda y pueden invadir órganos adyacentes como intestino o vejiga), la fibrosis y las adherencias peritoneales.

También existe la endometriosis extrapélvica. El grado de endometriosis no se correlaciona con la sintomatología, la respuesta al tratamiento o al pronóstico de la enfermedad y pueden coexistir los tres subtipos (1, 5).



Figura 2. Tipos de lesiones endometriósicas

Fuente: tomada de mujer bien.com (10).

Diagnóstico

El diagnóstico debe sospecharse en mujeres, incluyendo adolescentes que presenten uno o más de los siguientes síntomas: dolor pélvico crónico con o sin exacerbaciones en el ciclo menstrual, dismenorrea que afecte la actividad diaria y la calidad de vida, dispareunia profunda cíclica, hematuria y disuria cíclica, disquecia y, por último, infertilidad. (8)

Es importante hacer diagnóstico diferencial con patologías causantes de dismenorrea como la dismenorrea primaria, la adenomiosis, los miomas uterinos, la estenosis cervical y lesiones obstructivas del tracto genital. También hay que hacer diagnóstico diferencial con patologías que se relacionan con dispareunia

como tumoraciones pélvicas, cervicitis, dolor miofascial y el síndrome de la vejiga dolorosa. Por último, debe detectarse la etiología causante de dolor pélvico crónico como el síndrome de intestino irritable, el síndrome de la vejiga dolorosa, enfermedad pélvica inflamatoria, adherencias pélvicas, neuropatías y alteraciones venosas pélvicas. (5)

La visualización laparoscópica de las lesiones endometriósicas seguida de su confirmación histopatológica, es el estándar de oro para su diagnóstico.

La imagenología es una herramienta importante en el diagnóstico de la enfermedad de manera no quirúrgica de endometriomas y endometriosis profunda. El ultrasonido endovaginal se utiliza de primera línea para el diagnóstico. La resonancia magnética (RMI) puede emplearse para el diagnóstico de endometriosis profunda y tiene similar especificidad y sensibilidad (> 90 %) que el ultrasonido endovaginal. (11)



Figura 3. Ecografía transvaginal, útero en AVF, fondo de saco de Douglas ocupado por una imagen compatible con endometrioma

Fuente: tomada de Consenso IDEA: estudio ecográfico de la endometriosis profunda (12).

Existen varias clasificaciones para las endometriosis publicadas entre 1973 y 2021. La más utilizada y revisada es la de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), clasificándola según la puntuación obtenida de la visualización en 4 estadios. Donde el estadio I es la endometriosis mínima, cuando el puntaje es entre 1 y 5 puntos debido a implantes aislados, superficiales y sin adherencias. El estadio II, es la endometriosis leve con un puntaje que va entre 6 y 15 puntos secundario a implantes superficiales con un tamaño inferior a 5 cm, ya sea adheridos o diseminados en peritoneo y ovarios. El III, la endometriosis moderada cuantificando entre 16 y 40 puntos debido a múltiples implantes, ya sea superficiales o profundos. Además de adherencias pélvicas que pueden involucrar

útero, salpínges y ovarios. El estadio IV, o endometriosis severa, es cuando el puntaje es mayor de 40 puntos donde, además de encontrar múltiples implantes tanto superficiales como profundos, se pueden observar endometriomas en los ovarios y adherencias densas que involucren toda la pelvis. El estadio se basa en la extensión de las lesiones peritoneales visualizadas. No tiene correlación con el dolor o la infertilidad de la paciente. (15)

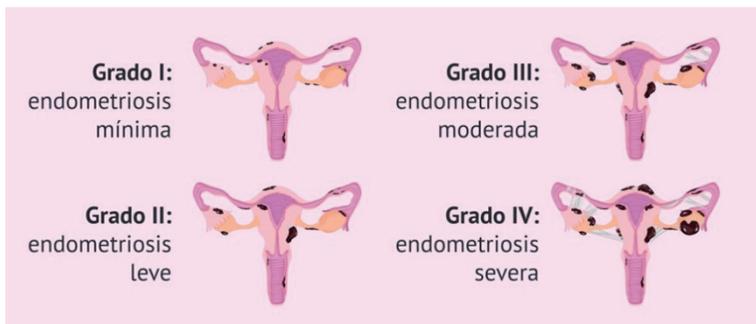


Figura 4. Clasificación ASRM

Fuente: tomada de [reproduccionasistida.org/endometriosis y fertilidad](http://reproduccionasistida.org/endometriosis-y-fertilidad) (13).



CLASIFICACIÓN REVISADA DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE MEDICINA REPRODUCTIVA DE ENDOMETRIOSIS

Nombre del paciente _____ Fecha _____

Estadio I (Mínimo) 1-5
 Estadio II (Leve) -6-15
 Estadio III (Moderado) 16-40
 Estadio IV (Grave) ->40

Laparoscopia: _____ Laparotomía: _____ Fotografía: _____

Tratamiento recomendado: _____

Total _____ Pronóstico: _____

PERITONEO	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3 cm	> 3 cm
		Superficial	1	2
	Profundo	2	4	6
OVARIO	Der. Superficial	1	2	4
	Profundo	4	16	20
	Izq. Superficial	1	2	4
	Profundo	4	16	20
OBLITERACIÓN DEL CULDESAC POSTERIOR	Parcial			Completa
		4	40	
OVARIO	ADHERENCIAS	<1/3 del recinto	1/3-2/3 del recinto	> 2/3 del recinto
	Películas R	1	2	4
	Denso	4	8	16
	Películas L	1	2	4
	Denso	4	8	16
	TROMPA	Películas R	1	2
Denso		4*	8*	16
Películas L		1	2	4
Denso		4*	8*	16

Si el extremo fimbriado de la trompa de Falopio está completamente cerrado, cambie la asignación de puntos a 16.

Indique la apariencia de los tipos de implantes superficiales como rojo ((R), rojo, rojo-rosa, en forma de flama, manchas vesiculares, vesículas transparentes), blanco ((W), opacificaciones, defectos peritoneales, amarillo-marrón) o negro ((B) negro, depósitos de hemosiderina, azul). Indique el porcentaje del total deorito como R%, W% y B%. El total debe ser igual al 100%.

Endometriosis adicional: _____

Patología asociada: _____



Figura 5. Clasificación ASRM

Fuente: tomada y modificada de Garner C. Wester B 1985 (14).

Existen otras clasificaciones para definir la profundidad de la lesión, una de ellas es la Enzian que divide la localización de la endometriosis profunda en 3 compartimentos: el A (vagina y septo rectovaginal), el B (ligamentos útero-sacos y piso pélvico) y el C (recto y colon sigmoides). La severidad de las lesiones se clasifica en 4 estadios: estadio 0 no hay endometriosis, estadio 1 < 1 cm, estadio 2 de 2 a 3 cm y estadio 3 > 3 cm. (16)

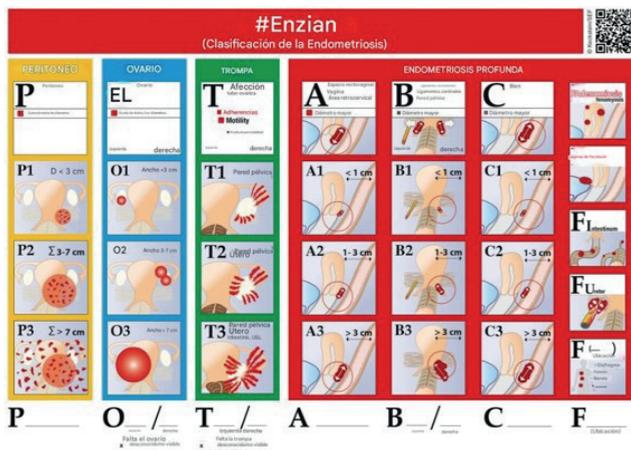


Figura 6. Clasificación ENZIAN

Fuente: tomada y modificada de Enzian classification: overview with potentially affected organs and compartments (<https://www.endometriose-sef.de/aktivitaeten/klassifikation-enzian/>) (16).

Tratamiento

El tratamiento de la endometriosis asociada al dolor es personalizado e interdisciplinario, lo cual incluye ablación o excisión quirúrgica de la lesión, analgésicos, tratamiento hormonal y no hormonal como neuromoduladores. En el caso de endometriomas, se prefiere la cistectomía sobre la ablación y drenaje, ya que se reduce la recurrencia de endometriomas y dolor asociado a estos. El tratamiento de elección para la endometriosis profunda es la resección quirúrgica. (5, 9, 15)

Existe una recurrencia del dolor después de la cirugía reportada del 21.5 % a 2 años y del 40 al 50 % a 5 años. El manejo farmacológico del padecimiento es con antiinflamatorios no esteroideos.

El manejo hormonal del dolor en la endometriosis incluye anticonceptivos combinados, progestinas, agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas, antagonistas de hormona liberadora de gonadotropinas e inhibidores de la aromatasas. Todos los tratamientos llevan a una disminución significativa del dolor. (5, 9, 15)

El manejo no hormonal del dolor incluye antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina como duloxetina y neuromoduladores como gabapentina y pregabalina.

Los ejercicios de fisioterapia pélvica pueden ayudar a mitigarlo. El factor dietético también puede influir en la mitigación del dolor, como con la ingesta de ácidos omega 3.

En el tratamiento de la endometriosis asociada a infertilidad, la cirugía laparoscópica se asocia a un incremento en las tasas de embarazo. En mujeres con endometriosis superficial peritoneal pueden tener una mayor tasa de embarazo si se les indica estimulación ovárica seguida de inseminación intrauterina en lugar de solo manejo expectante. La fertilización *in vitro* es la técnica reproductiva de elección en casos de endometriosis moderada a severa. (5, 9, 15)

Referencias

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *New England Journal Of Medicine* [Internet]. 2020; 382 (13): 1244-56. Disponible de: <https://doi.org/10.1056/nejmra1810764>
2. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocrine Reviews* [Internet]. 17 de abril de 2019; 40 (4): 1048-79. Disponible de: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
3. Gravida [Internet]. Ciencia al servicio de la vida. Disponible de: <https://gravida.com/blog/endometriosis/>
4. Shim JY, Laufer MR. Adolescent Endometriosis: an Update. *Journal Of Pediatric And Adolescent Gynecology* [Internet]. 5 de diciembre de 2019; 33 (2): 112-9. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2019.11.011>
5. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstetrics And Gynecology* [Internet]. 8 de febrero de 2018; 131 (3): 557-71. Disponible de: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002469>
6. Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnosis and management of endometriosis. *Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 13 de marzo de 2023; 195 (10): E363-71. Disponible de: <https://doi.org/10.1503/cmaj.220637>
7. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet* [Internet]. 1 de febrero de 2021; 397 (10276): 839-52. Disponible de: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00389-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00389-5)
8. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell* [Internet]. 1 de mayo de 2021; 184 (11): 2807-24. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041>
9. Amro B, Aristondo MER, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M, et al. New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis. *International Journal Of Environmental Research And Public Health* [Internet]. 31 de mayo de 2022; 19 (11): 6725. Disponible de: <https://doi.org/10.3390/ijerph19116725>
10. Mujer bien [Internet]. México. Cuál es el papel de la paroscopia. Disponible de: <https://mujerbien.com/4-cual-es-el-papel-de-la-laparoscopia-como-diagnostico-en-la-endometriosis/>
11. Goncalves MO, Neto JS, Andres MP, Siufi D, De Mattos LA, Abrao MS. Systematic evaluation of endometriosis by transvaginal ultrasound can accurately replace diagnostic laparoscopy, mainly for deep and ovarian endometriosis. *Human Reproduction* [Internet]. 19 de marzo de 2021; 36 (6): 1492-500. Disponible de: <https://doi.org/10.1093/humrep/deab085>

12. Terrones A. Consenso IDEA: Estudio ecográfico de la endometriosis profunda. Salud de la mujer. Enfoque interdisciplinario de su proceso de atención [Internet]. Editorial Universidad Nacional de La Plata. 2022; 410-428. Disponible de: https://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/147708/Documento_completo.pdf?sequence=1
13. Paraíso B, Carti GD, Caballero MA, Barranquero M, Fernández M, Salvador Z. ¿Cuáles son los grados de endometriosis? [Internet]. Reproducción Asistida ORG; Disponible de: <https://www.reproduccionasistida.org/endometriosis-y-fertilidad/cuales-son-los-grados-de-endometriosis/>
14. Garner CH, Webster BW. Endometriosis. *JOGN Nursing* [Internet]. 1 de noviembre de 1985; 14: 10-20. Disponible de: <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.1985.tb02795.x>
15. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 14 de noviembre de 2022; e070750. Disponible de: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750>
16. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica* [Internet]. 23 de enero de 2021; 100 (7): 1165-75. Disponible de: <https://doi.org/10.1111/aogs.14099>

Guillermo Crespo Flores^{1*}Tamara Crespo Salcedo^{1**}

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la alteración endocrinológica metabólica más común en la mujer en edad reproductiva a nivel mundial. La importancia de diagnosticarlo radica en el riesgo de aumentar a largo plazo, patologías como infertilidad, diabetes *mellitus* tipo 2, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y cáncer endometrial, entre otras. (1, 2)

Epidemiología

Su incidencia y prevalencia permanece subestimada, a pesar de los altos costos para la salud pública en Estados Unidos, la cual se estima en aproximadamente en 8 billones de dólares. Alrededor del 75 % de las pacientes con SOP no se identifica en la práctica clínica. (3, 4)

De acuerdo con los Institutos Nacionales de Salud, del 4 al 10 % de las mujeres en edad reproductiva cursan con SOP a nivel mundial. Aunque se puede diagnosticar a cualquier edad de la etapa reproductiva, es de los 20 a 30 años cuando la mayoría de los casos se identifican. Su prevalencia varía del 5 al 22 % dependiendo de los criterios diagnósticos. En México afecta entre el 21 y 22 % de las mujeres (5, 6, 7).

En los últimos años, algunos investigadores han reportado que la primera manifestación se da *in utero*, aunque su afección se presente hasta la vida adulta. Hoy en día, la causa puntual del SOP permanece desconocida, aunque está bien establecido que los factores hereditarios como los ambientales influyen de manera importante. Es una enfermedad de carácter heterogéneo, por presentar una fisiopatología que combina el desbalance hormonal, la inflamación crónica leve, la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo. Es decir, una presencia de signos y síntomas como el hirsutismo y la hiperandrogenemia, así como la disfunción ovulatoria pueden llevar a diabetes *mellitus* tipo 2 y cáncer de endometrio. (5)

¹Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero” * Docente, ** Estudiante.

El SOP fue caracterizado por primera vez en 1935 por Stein y Leventhal, cuando describieron un síndrome en 7 mujeres caracterizado por amenorrea, obesidad, ocasionalmente menometrorragia, esterilidad e hirsutismo. Los hallazgos patológicos que reportaron fueron ovarios grandes, pálidos y poliquísticos con una corteza engrosada. Por ello, se le nombró originalmente síndrome de Stein-Leventhal. En 1950 los hallazgos bioquímicos del SOP empezaron a ser descritos. Hoy en día, se prefiere el término SOP. (8)

La apariencia poliquística que se encuentra en ella se debe a la acumulación de folículos ováricos en diferentes estadios de maduración o atrésicos. Los folículos ováricos tienen diferentes capas celulares y un oocito, por lo tanto, no corresponden a la definición médica de quistes que los estipula como sacos membranosos con contenido líquido, por lo que el nombre de SOP suele ser confuso. (9)

Diagnóstico

Fue en 1990 cuando los Institutos Nacionales de Salud definieron por primera vez el SOP como la presencia de signos de hiperandrogenismo bioquímicos y clínicos, así como anovulación crónica. La imagen ultrasonográfica de ovario poliquístico no necesariamente debía estar presente, creando controversia entre Estados Unidos y Europa, pues los europeos sí tomaban en cuenta la imagen ultrasonográfica para el diagnóstico. (9)

En 2003, se juntaron 27 expertos en Róterdam, Países Bajos, de la Sociedad Europea de Reproducción Humana (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), dando como resultado los criterios de Róterdam, los cuales han sido validados en el 2012 por los Institutos Nacionales de Salud, y nuevamente en 2018 por las Guías Internacionales Basadas en Evidencia para la Evaluación y Manejo del SOP. (5, 10, 11)

Tabla 1. Criterios diagnósticos para SOP

Criterios	1990 INS	2003 Rotterdam	2012 NIH	2018 IEBGAM PCOS	2023 IEBGAM PCOS
		2 de 2 requeridos	2 de 3 requeridos	Uso de los criterios de Rotterdam	
Hiperandrogenismo (HA)		Hiperandrogenismo (HA)			
Anovulación (AO)		Anovulación (AO)			
		Ultrasonido (US) ovario volumen mayor de 10cm ³ Imagen en collar de perlas (>12-18 folículos preantrales < 9mm)	Fenotipo A: HA + AO + US Fenotipo B: HA + AO Fenotipo C: HA + US Fenotipo D: AO + US		Niveles elevados de hormona antimulleriana (AMH)

Fuente: Forslund et al. (2023) (12).

En los hallazgos clínicos de hiperandrogenismo, el más común es el hirsutismo en el 60-70 % de las pacientes. Para medir el hirsutismo, se utiliza la escala modificada de Ferriman-Gallwey con puntajes > 4 a 6. Este indica la severidad de la disfunción metabólica y va de la mano con el grado de resistencia a la insulina. Existen otros signos clínicos de hiperandrogenismo como la alopecia y el acné. (1, 3, 12, 13)

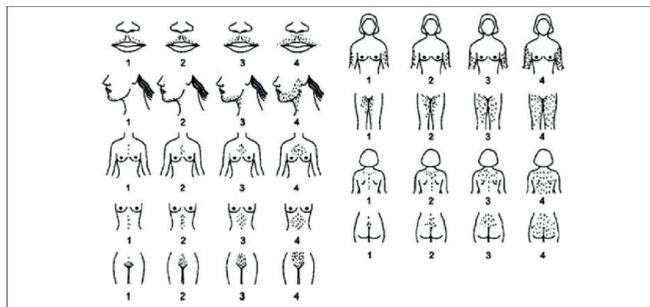


Figura 1. Jiménez, Escalona y Diez (2017)

Fuente: (13).

La escala de Ferriman-Gallwey modificada incluyen nueve regiones corporales (labio superior, mentón, pecho, brazos, abdomen superior e inferior, región superior e inferior de la espalda y muslos) deben ser valoradas según la presencia de vello terminal de acuerdo con: 1 punto (mínima presencia), 2 puntos (superior a lo habitual, pero menor que en varones), 3 puntos (similar a un varón), 4 puntos (superior a lo habitual para un varón). Si no existe vello terminal, puntúa 0. (13)

Otros hallazgos clínicos por investigar durante la exploración física para evaluar el riesgo cardiometabólico, serán la acantosis nigricans para resistencia a la insulina, obesidad y distribución adiposa, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, presión arterial, virilización o masculinización (hirsutismo severo o clitoromegalia). (6)

El hiperandrogenismo bioquímico se detecta a través de la medición elevada de testosterona total y libre o calculando el índice de testosterona libre; el sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) y la androstendiona pueden detectar hiperandrogenismo en el 15-20 % de los casos. La biosíntesis de los andrógenos sucede en el 25 % en los ovarios, otro 25 % en las glándulas suprarrenales y un 50 % en tejidos periféricos. La testosterona se produce en los ovarios, la androstendiona en ovarios y glándulas suprarrenales y el SDHEA en las glándulas suprarrenales. (6)

Es importante descartar otras entidades que también pueden ocasionar hiperandrogenismo como la hiperplasia suprarrenal utilizando la 17 hidroxiprogesterona, así como enfermedades endocrinológicas como la hiperprolactinemia o el hipotiroidismo. La obesidad y la hiperinsulinemia se asocian a niveles disminuidos de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Más del 89 % de las pacientes con SOP e hiperandrogenismo tienen niveles elevados de testosterona libre y entre 49 y 80 % presentan elevaciones de la testosterona total; la androstendiona se encuentra elevada en más del 88 % de las pacientes con SOP (3).

La anovulación se presenta por los intervalos largos de los ciclos menstruales, es decir, aquellos que duran más de 35 a 45 días o cuando tienen menos de 8 a 10 ciclos menstruales al año. No todas las pacientes hirsutas tienen alteraciones menstruales; el 40 % de estas cursan con eumenorrea y anovulación. La severidad de la oligo anovulación va en función del grado de resistencia a la insulina que presentan estas pacientes. Los fenotipos que cursan con hiperandrogenismo y anovulación son los de peor pronóstico en términos de riesgo cardiometabólico. (1, 14, 15)

Bioquímicamente, se puede detectar anovulación con los niveles de progesterona sérica en los días 22 o 24 del ciclo menstrual. El uso de la hormona antimulleriana (AMH) sirve para medir la cuenta folicular antral. Los niveles de AMH son significativamente más elevados en pacientes con SOP que en pacientes sanas. (12)

Para valorar el estado metabólico y la resistencia a la insulina se pueden realizar curvas de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas, con carga oral de 75 gramos de glucosa con niveles basales de insulina. (16)

El ultrasonido transvaginal define la morfología del SOP, como ovarios con volúmenes mayores de 10 cm³, es decir más de 10 ml o un número incrementado de folículos antrales entre 2 y 9 mm de dm en número de 12-20 o más. (1, 3, 12)



Figura 2. Ultrasonido con imagen en collar de perlas

Fuente: tomado de Diplomado en Ultrasonografía (2017) (17).

Fisiopatología

Hoy en día, al SOP se le considera una enfermedad compleja multigénica en cuanto a su etiología, donde las variantes genéticas interactúan con el medioambiente, resultando en los diferentes fenotipos. (18)

Los genes relacionados con la esteroidogénesis ovárica y que están involucrados en la fisiopatología del SOP pertenecen a la familia citocromo p450 (CYP), como lo son el gen CYP21, el CYP11a, el CYP 19 y el CYP 17 en la acción y secreción de la insulina, los genes del sustrato para el receptor de la insulina (ISR) como los son el IRS 1, el IRS2, el de la insulina (INS), el del receptor de la insulina (INSR), y el caplain-10 (CAPN10), entre otros involucrados en el efecto de las hormonas esteroideas, la acción y regulación de las gonadotropinas. (5)

Los iniciadores epigenéticos incluyen mecanismos durante la vida fetal y la niñez como exposición a químicos ambientales, drogas, dieta y envejecimiento. Algunos acontecimientos en el embarazo como la hipertensión arterial, diabetes, o tabaquismo pueden inducir restricción en el crecimiento intrauterino, un fenotipo y metabolismo ahorrativo por la falta de sustrato, lo que los predispone a una resistencia a la insulina y sobrepeso en la infancia. Estos niños pueden desarrollar hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, hiperactividad del eje adrenal con exceso relativo de cortisol, hiperandrogenismo funcional o SOP, sobre todo si son expuestos a un estilo de vida sedentaria y dieta rica en grasas saturadas. Este fenotipo ahorrativo puede ser pasado a otras generaciones. (18-19)

Diversos factores ambientales se han visto involucrados en la presencia de SOP. La localización geográfica, raza, contaminación ambiental, dieta y la nutrición de la paciente, y su estatus socioeconómico son factores que pueden influir en la aparición, desarrollo y manejo del SOP. En los últimos años, se ha observado una relación entre el SOP y el microbioma. La disbiosis intestinal causada por factores ambientales puede ser un importante factor en su desarrollo y progresión. Algunos aspectos patogénicos son originados por diferente microbiota. El tratamiento con prebióticos, probióticos y simbióticos pueden potencializar la eubiosis y reducir el estado inflamatorio, mejorando el aspecto metabólico y hormonal en pacientes con SOP. (5)

Barrea et al. (2018) propusieron 4 vías que contribuían a las alteraciones fisiopatológicas en el SOP; estas son un alto consumo de carbohidratos, la hiperinsulinemia, la hiperandrogenemia y la inflamación crónica persistente. Todo ello influenciado por alteraciones en la esteroidogénesis, foliculogénesis, función neuroendócrina, metabolismo, producción de insulina, sensibilidad a la insulina, actividad adiposa celular, factores de la inflamación y función neurosimpática. (20)

A nivel hipotálamo-hipófisis, las pacientes con SOP tienen alteración en la secreción de gonadotropinas, incluyendo un incremento en la amplitud y frecuencia de la secreción de los pulsos de LH, niveles circulantes elevados, lo cual se puede observar desde la pubertad. Los niveles elevados de LH estimulan la secreción de andrógenos de las células de la teca presentando una hiperplasia por la sobreestimulación de la LH. A nivel ovárico, los folículos presentan cierta resistencia a la acción de la FSH. Se observan entonces en la periferia del ovario estructuras quísticas con líquido folicular dando la imagen de collar de perlas. Esas estructuras quísticas son folículos que se quedaron en estadio antral o preantral. (5)

Otro factor que contribuye al desarrollo folicular anormal es la hiperinsulinemia y la alteración en la regulación de factores intraováricos para el reclutamiento y crecimiento folicular, como el factor de crecimiento beta. La insulina mimetiza la acción de la LH e indirectamente aumenta la GnRH.

La hiperinsulinemia tiene sinergia con la acción de la LH estimulando la androgénesis y suprimiendo la producción hepática de SHGB, favoreciendo el hiperandrogenismo, además de fomentar la secreción adrenal de andrógenos. El origen de la resistencia a la insulina permanece incierto, aunque las disfunciones genéticas y epigenéticas originan defectos en la producción y acción del principal acarreador celular de la glucosa: el transportador 4 de glucosa (GLUT4), así como en la disponibilidad de glucosa mediada por insulina. El tejido adiposo en pacientes con SOP contiene defectos que favorecen un estado inflamatorio de resistencia a la insulina, como disfunción de la adipocitocina, alteración en la regulación del metabolismo de ácidos grasos libres y anormalidades epigenéticas, afectando la función de GLUT4. (1)

Tratamiento y manejo

El tratamiento del SOP depende de las características particulares de cada paciente. Por ejemplo, suprimir y contrarrestar la acción y secreción androgénica, proteger el endometrio e instaurar la ciclicidad menstrual y mejorar el estado metabólico e inducir la ovulación. (21)

En pacientes que no desean embarazo, y sin contraindicación alguna, el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) forma parte de la terapia inicial. El AOC suprime la secreción de gonadotropinas, así como la androgénesis ovárica, regulando el sangrado menstrual y protegiendo el endometrio. Aquellas pacientes que no toleran el AOC se pueden tratar con anticonceptivos combinados transdérmicos (parche) o con algunos a base de progestina. El uso de este último protege el endometrio y disminuye el riesgo de hiperplasia endometrial, pero no suprime la producción de andrógenos (1, 21).

Para el hirsutismo se pueden utilizar antiandrógenos, como aquellos que bloquean al receptor de andrógenos cuyo mejor ejemplo y primera opción es la espironolactona (dosis de 50 a 200 mg al día). Otras opciones son la flutamida (125 a 500 mg diarios) cuando no se tolera la espironolactona y el finasteride (5 mg cada día). El acetato de ciproterona es una progestina que bloquea el receptor de andrógenos y viene en presentación de anticoncepción oral combinada. La mejoría del hirsutismo, con este tipo de terapias, se observa 6 meses después de su inicio. El tratamiento es al menos por dos años. Para el acné, el uso de retinoides está descrito. (1, 5, 21)

El tratamiento no médico para las manifestaciones dermocutáneas incluyen métodos cosméticos, como el blanqueamiento para la acantosis nigricans, la depilación con cera o con láser para el hirsutismo. En el caso de acné, la dermoabrasión es una opción. En la alopecia, el uso de minoxidil y otras nuevas tendencias como el plasma rico en plaquetas y la terapia con células madre; sin embargo, aún faltan estudios de seguimiento. (5)

Para mejorar el estado metabólico, el ajuste en la dieta, los cambios en el estilo de vida, la pérdida de peso y la actividad física son la primera acción. El uso de metformina a dosis de 2 000 a 2 500 mg diarios puede ser considerado en este tipo de pacientes. (21)

Cuando la paciente tiene como objetivo embarazarse, el uso de inductores de la ovulación, como el clomifeno, llevará a la ovulación a la paciente y aproximadamente el 50 % de ellas logrará el embarazo después de 3 a 5 ciclos de tratamiento. Otra opción es el letrozole, que incluso en algunas referencias aparece como más efectivo que el clomifeno. Cuando no se ha obtenido éxito, el uso de gonadotropinas recombinantes o menotropinas puede ser la opción para lograr la ovulación. En pacientes donde no se ha podido lograr la ovulación con inductores se valora la realización de *drilling* ovárico por laparoscopia, consistente en realizar múltiples perforaciones en el ovario con láser o con energía monopolar, el cual ha reportado mejoría en la ovulación. (1, 21)

El uso de vitamina D es importante por su rol fisiológico en la reproducción, incluyendo el desarrollo folicular y la luteinización vía señalización de la AMH, sensibilidad de las células de la granulosa a la FSH y producción de progesterona. También impacta en la homeostasis de la glucosa. Los niveles bajos de vitamina D pueden agravar la sintomatología del SOP, así como incrementar el riesgo cardiovascular. El uso de vitamina D y calcio puede mejorar la regularidad menstrual, la ovulación y el hiperandrogenismo. (5)

En mujeres con SOP y dislipidemia, el uso de estatinas como la atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, sinvastatina y fluvastatina ayudan al tratamiento, porque disminuyen la producción de esteroides sexuales, mejoran la dislipidemia y la inflamación. (5)

Los inositoles como el myoinositol y el d-chiroinositol se introducen a la célula como fosfatidil IM y actúan como precursores de inositol trifosfato, el cual actúa como segundo mensajero y regula una variedad de hormonas, incluyendo TSH, FSH e insulina. El fosfatidil IM regula la captación de glucosa incrementando la actividad de las proteínas transportadoras. En pacientes con SOP, el fosfatidil IM mejora la ovulación y la respuesta a los tratamientos de fertilidad. (5) El microbioma intestinal se restaura con el uso de prebióticos, probióticos, simbióticos. (5)

Conclusiones

El SOP es una condición clínica compleja e incurable que se manifiesta a lo largo de la vida con posibles complejidades. Por esta razón, se necesita un tratamiento continuo para tratar la complicación o sintomatología; y en dado caso, lograr el embarazo. El pronóstico dependerá del diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado.

Referencias

1. Azziz R. Polycystic ovary Syndrome. *Obstetrics And Gynecology* [Internet]. 11 de julio de 2018; 132 (2): 321-336. Disponible de: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002698>
2. Zhu T, Goodarzi MO. Causes and Consequences of Polycystic Ovary Syndrome: Insights From Mendelian Randomization. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 20 de octubre de 2021; 107 (3): e899-911. Disponible de: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab757>
3. Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics* [Internet]. 15 de marzo de 2023; 13 (6): 1113. Disponible de: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061113>
4. Wattar BHA, Fisher M, Bevington L, Talaulikar V, Davies M, Conway G, et al. Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Quality Assessment Study. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 11 de abril de 2021; 106 (8): 2436-46. Disponible de: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab232>
5. Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, et al. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *Journal Of Clinical Medicine* [Internet]. 11 de febrero de 2023; 12 (4): 1454. Disponible de: <https://doi.org/10.3390/jcm12041454>
6. Dong J, Rees DA. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and therapeutic opportunities. *BMJ Medicine* [Internet]. 1 de octubre de 2023; 2 (1): e000548. Disponible de: <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2023-000548>
7. Secretaría de Salud. Síndrome de ovario poliquístico, común entre las mujeres mexicanas [Internet]. Gobierno de México, 07 de marzo 2024. Disponible de: <https://www.gob.mx/salud/prensa/096-sindrome-de-ovario-poliuistico-comun-entre-las-mujeres-mexicanas>
8. Meczekalski B, Niwczyk O, Kostrzak A, Maciejewska-Jeske M, Bala G, Szeliga A. PCOS in Adolescents – Ongoing Riddles in Diagnosis and Treatment. *Journal Of Clinical Medicine* [Internet]. 3 de febrero de 2023; 12 (3): 1221. Disponible de: <https://doi.org/10.3390/jcm12031221>

9. Elsayed AM, Al-Kaabi LS, Al-Abdulla NM, Al-Kuwari MS, Al-Mulla AA, Al-Shamari RS, et al. Clinical Phenotypes of PCOS: a Cross-Sectional Study. *Reproductive Sciences* [Internet]. 22 de mayo de 2023; 30 (11): 3261-72. Disponible de: <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01262-4>
10. Wang R, Mol BWJ. The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria? *Human Reproduction* [Internet]. 27 de octubre de 2016; 32 (2): 261-4. Disponible de: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew287>
11. Peña AS, Witchel SF, Boivin J, Burgert TS, Ee C, Hoeger KM, et al. International evidence-based recommendations for polycystic ovary syndrome in adolescents. *BMC Medicine* [Internet]. 11 de marzo de 2025; 23 (1). Disponible de: <https://doi.org/10.1186/s12916-025-03901-w>
12. Forslund M, Melin J, Stener-Victorin E, Hirschberg AL, Teede H, Vanky E, et al. International evidence-based guideline on assessment and management of PCOS – A Nordic perspective. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica* [Internet]. 20 de noviembre de 2023; 103 (1): 7-12. Disponible de: <https://doi.org/10.1111/aogs.14725>
13. Jimenez JS, Escalona AO, Diez A. El ovario poliquístico y las enfermedades dermatológicas. *Más Dermatología* [Internet]. 2017; 28: 4-14. Disponible de: [10.5538/1887-5181.2017.28.4](https://doi.org/10.5538/1887-5181.2017.28.4).
14. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. 23 de marzo de 2018; 14 (5): 270-84. Disponible de: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
15. Yang J, Chen C. Hormonal changes in PCOS. *Journal Of Endocrinology* [Internet]. 29 de enero de 2024; 261 (1). Disponible de: <https://doi.org/10.1530/joe-23-0342>
16. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, Ekhlaspour L, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care* [Internet]. 11 de diciembre de 2023; 47 (Supplement_1): S20-42. Disponible de: <https://doi.org/10.2337/dc24-s002>
17. Médica Capacitación [Internet]. Síndrome de ovario poliquístico; 29 de agosto 2017; Disponible de: <https://diplomadomedico.com/sindrome-ovario-poliquistico/>
18. Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocrine Reviews* [Internet]. 13 de enero de 2022; 43 (6): 927-965. Disponible de: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac001>
19. Elsayed AM, Al-Kaabi LS, Al-Abdulla NM, Al-Kuwari MS, Al-Mulla AA, Al-Shamari RS, et al. Clinical Phenotypes of PCOS: a Cross-Sectional Study. *Reproductive Sciences* [Internet]. 22 de mayo de 2023; 30 (11): 3261-72. Disponible de: <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01262-4>

20. Barrea L, Marzullo P, Muscogiuri G, Di Somma C, Scacchi M, Orio F, et al. Source and amount of carbohydrate in the diet and inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition Research Reviews* [Internet]. 23 de julio de 2018; 31 (2): 291-301. Disponible de: <https://doi.org/10.1017/s0954422418000136>
21. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility And Sterility* [Internet]. 14 de agosto de 2023; 120 (4): 767-93. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.07.025>

Luis Felipe Saldívar Moreno¹
Sebastián Saldívar Sandoval²

Fundamentos éticos en ginecología y obstetricia

En general, cualquier acto tiene efectos y algunos recaen sobre los demás. Estas consecuencias, junto con el conjunto de valores inherentes, forman las motivaciones que sustentan las acciones y dan lugar a que el ser humano posea libertad para elegir qué hacer. Las diversas y efímeras circunstancias personales hacen que el acto de elegir tenga que ser el paso previo al de actuar. En algunos casos, no habrá lugar a la elección o una evidencia clara respecto a la actuación correcta. A la circunstancia “técnica” o material anterior, que condiciona el actuar médico, se le denomina intención anticipatoria de tipo técnico-material y añade a esta otra interna al enfermo. (1)

La conducta del profesional, en cualquier área de la medicina, debe estar basada en ciertos valores morales que trascienden lo puramente técnico. Es decir, no se trata solo de actuar bien con el paciente, sino de forma personal y profesional. El respeto a estos valores implica un comportamiento moral concreto. Esta metodología de actuación “moral” no es exclusiva de la profesión, sino que está muy presente en la vida cotidiana de toda persona. Todos estos comportamientos morales personales, a lo largo de la vida, conformarán lo que se denomina carácter. (2)

Definición y conceptos fundamentales de ética

La moral se fundamenta en los hábitos y prácticas de vida social (*ethos*). Se trata de un saber denominado *phronesis*, sabiduría práctica o prudencia, con un conocimiento empírico del tipo “por regla general”. La ética se fundamenta en la moral, porque el conocimiento propiamente moral es el resultado de la consideración práctica de un máximo de situaciones concretas. Su superioridad está en su finalidad, porque siempre busca el bien, como la medicina de cuidar la salud. Con base en

¹ Docente de la Facultad de Medicina de Tampico “Dr. Alberto Romo Caballero”.

² Médico Cirujano por la Universidad Panamericana.

esta asunción, Aristóteles ofrece su célebre definición: “La ética es la disciplina que se ocupa del estudio analítico de la actividad humana con el fin de conducirla a la consecución de un fin perfectivo sobrenatural, al que la razón por sí misma es incapaz de alcanzar”. (3, 4)

Hablar de ética es hablar de la esencia de la moral. El término se define a partir de su raíz griega *ethos*, que significa costumbre o lugar donde se va a vivir. La ética comprende la parte fija, o sea, las normas establecidas de la moral. Aristóteles consideró que el conocer la esencia del mundo sublunar consiste en estudiar los procesos que lo configuran y regulan; es decir, es necesario conocer primero los hechos. A esta parte del saber, la denominó *episteme*, conocimiento fundado en lo necesario y eterno, como las verdades matemáticas. (5)

En el ejercicio de la ginecología y obstetricia, toda acción médica conlleva consecuencias que pueden afectar a la paciente, al feto, a la familia y otros actores involucrados. Estos resultados, junto con los valores personales y profesionales del médico, configuran el marco ético en el que se toman las decisiones clínicas. Así, la libertad de elección se convierte en un acto de responsabilidad moral, especialmente relevante en contextos donde confluyen intereses, derechos y vulnerabilidades.

Aunque en determinadas circunstancias -como en situaciones de urgencia vital- puede existir una clara evidencia sobre la actuación correcta, donde la mayoría de las decisiones clínicas requieren deliberación ética. Esto es evidente en la práctica obstétrica, donde no siempre existe una única opción adecuada y deben considerarse tanto las implicancias técnicas como los valores de la paciente.

A las condiciones materiales o técnicas que enmarcan el actuar médico, se les denomina “intención anticipatoria de tipo técnico-material”, añadiendo además una dimensión interna, referida a la experiencia subjetiva del paciente. Este enfoque sugiere que una actuación ética exige integrar la información científica con el reconocimiento de los valores, expectativas y narrativas individuales. (1, 3)

La conducta profesional en medicina debe sustentarse en principios éticos que trascienden lo puramente técnico. Actuar correctamente no solo implica aplicar protocolos clínicos con destreza, sino asumir con integridad las responsabilidades personales y sociales del rol profesional. En este sentido, principios como la autonomía, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia, establecidos por Beauchamp y Childress, constituyen una guía fundamental para la toma de decisiones clínicas respetuosas y moralmente justificadas. Este compromiso ético no es exclusivo del ejercicio médico, sino que se relaciona con una forma de vida que define el carácter moral de las personas. A lo largo del tiempo, los hábitos de conducta forjados por decisiones morales reiteradas contribuyen a formar lo que Aristóteles denominó *ethos*, es decir, el carácter como expresión de la virtud.

Importancia de la ética en la práctica médica

En la medicina, por su naturaleza compleja, no puede reducirse a la aplicación de principios científicos. La clínica no es una consecuencia directa del método experimental, se valora a cada persona sobre la base de unas premisas y de unos objetivos que trascienden la pura aplicación de principios generales. Es decir, no se trata de decidir qué actuaciones clínicas son lícitas, sino cuáles son adecuadas. Aquello que es éticamente válido no siempre coincide con lo experimentalmente válido; lo que es efectivo para un enfermo concreto no siempre coincide con lo que es estadísticamente vigente para un grupo de enfermos. Y esto es así porque en medicina, a diferencia de lo que sucede en las ciencias naturales, el objeto no solo es aceptar la realidad sino modificarla; lo que preside no es el conocimiento sino la preocupación, la reflexión ética; es ponerse “del lado del enfermo”; “ninguna complaciente e ingenua tolerancia que considerara lícitas todas las intervenciones técnicas que no estuvieran expresamente vetadas por la moral, sería posible: hemos de aspirar a la realización del bien, tanto en el plano de los valores como de las normas”. (6, 7)

Por su parte, la ética es la disciplina que estudia de manera sistemática la acción humana desde una perspectiva normativa. Aunque se nutre de la experiencia moral, su finalidad es más amplia: busca establecer criterios racionales para guiar la conducta hacia el bien. En palabras de Aristóteles, la ética es el saber que orienta la vida humana hacia su fin más pleno, considerando tanto lo racional como lo virtuoso. (7) En la actividad médica concurren con fluidez los aspectos científicos, artísticos y éticos, que se complementan para la toma de decisiones, que, a su vez, afectan la salud de las personas. El médico puede ser, ante todo, un humanista o un científico, pero en ambos casos no puede olvidar que, su profesión, trasciende el dominio de la ciencia específica y que consiste en aplicar conocimientos y habilidades, pero estos deberán ser base para realizar un conjunto de acciones técnicas guiadas por unas normas éticas, consideradas entonces como un arte, que asegure lo mejor para el enfermo y la sociedad, dándole una serie de pautas de respeto y responsabilidad. (8)

Evolución histórica de la ética en ginecología y obstetricia

En el campo de la obstetricia, lo más importante es el bienestar de la madre y el feto. La interrupción del embarazo se encuentra constantemente en antiguas culturas y está presente en códigos o leyes antiguos. El Imperio romano ejerce influencia en todas las civilizaciones de su entorno gracias a su aparato legislativo. Las obras de Hipócrates influyeron grandemente en la ética médica. En cuanto a la influencia jurídica, metodológica y teórica de los médicos de todos los tiempos, no se puede ignorar la influencia del fundador de la medicina hipocrática. (9)

Hipócrates es considerado el ilustre fundador de la ciencia hipocrática, cuyos tratados abarcan catorce libros que hoy día son conocidos como obras literarias. Asimismo, se suman a esta destacada colección otros seis libros redactados en colaboración entre este pensador y su escuela. En esta vasta recopilación de escritos, elabora la primera teoría que engloba tanto la medicina teórica como las prácticas correspondientes. Por otro lado, Galeno, considerado el máximo exponente del periodo alejandrino, se encargó de reunir en un corpus específico seis escritos, los cuales contienen todos los valiosos conocimientos de la época. En los escritos pertenecientes a esta segunda escuela, es posible apreciar el arduo esfuerzo de sus autores por exaltar y poner en relieve los textos hipocráticos, a la vez que se observa una progresiva transformación y desvalorización del juicio clínico, el cual fue el principal pilar para el ejercicio de la medicina hipocrática y aristotélica-alejandrina, recogido dentro de la teoría hipocrática.

En términos generales, la ciencia hipocrática y aristotélica-alejandrina se basaba en la observación y el razonamiento lógico para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Sin embargo, a medida que avanzaba el tiempo, surgían nuevas corrientes de pensamiento que cuestionaban y modificaban estas teorías médicas. A pesar de ello, los textos hipocráticos mantuvieron su importancia y relevancia a lo largo de los siglos, y continúan siendo objeto de estudio y análisis en la actualidad. La obra de Hipócrates fue de gran influencia en el desarrollo de la medicina occidental, sentando las bases de la medicina científica y estableciendo principios éticos y morales que aún se aplican en la práctica médica actual. Sus tratados abarcan una amplia variedad de temas, desde la anatomía y fisiología del cuerpo humano, hasta la etiología y el tratamiento de diversas enfermedades.

La contribución de Galeno a la medicina no puede ser subestimada, sus escritos recopilaron y sistematizaron los conocimientos médicos de su época, creando un legado de gran valor para las generaciones futuras. Galeno fue un destacado médico, filósofo y científico, cuyas teorías influyeron en diversos campos del conocimiento. En resumen, el legado de Hipócrates y Galeno en el campo de la medicina es indiscutible. Sus escritos y enseñanzas sentaron las bases de la medicina moderna, por ejemplo, en la importancia de emplear la observación, el razonamiento lógico y el juicio clínico en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La ciencia médica ha evolucionado desde los tiempos de Hipócrates y Galeno, pero su legado perdura y continúa siendo una fuente de inspiración para los profesionales de la salud. (9 y 10)

La historia de la ética en la ginecología y obstetricia ha sido muy cambiante a lo largo de los siglos, viviendo etapas muy polémicas que han desarrollado diferentes valores en cada momento. Ya en la antigua Grecia se realizaban prácticas “antimédicas”; se tenían conocimientos etiopatogénicos sobre las mismas, como el retraso mental, la histeria o la vehemencia sexual. Las causas de los problemas menstruales, los problemas cervicales e incluso galactoceles (galactophylax, glándula lechosa) eran explicados en función de cómo llegarían a influir en ellos los valores que la concepción de “natura” griega otorgaba a los distintos órganos glandulares del útero que serán la sola causa de esos procesos patológicos. Con Hipócrates, la general reincorporación objetivista de la medicina griega se separa del subjetivismo introducido por la medicina griega, a merced de la concepción de los distintos puntos del cosmos terrenal o celeste. (11)

Principios éticos en ginecología y obstetricia

En general, desde el punto de vista ético, tales afirmaciones conducen, en primer término, a considerar la fundamentación moral de la medicina misma y de su exigencia por cumplir con su misión, en definitiva, a la ética propia de los profesionales de la medicina o del propio ejercicio de la medicina. En el caso del profesional de la ginecología, se pueden considerar, además, los principios, valores y normas que fundamentan la relación mediada por tres elementos éticos principales: el momento activo, el inerte y el paciente, sobre la base de las decisiones entre profesionales cuyo único final es el paciente. Ha sido objeto de numerosos estudios y publicaciones.

El médico siempre ha tenido una clara formación ética que ha variado a lo largo de la historia. *Medicus discens semper debet esse, primum non nocere*, son dos de las consignas latinas en la medicina escritas por Hipócrates. En el rito que lleva su nombre, más conocido por el nombre del corpus, el médico promete: “Y recordará siempre, también, el bien y el mal, según sus facultades y su ciencia, en beneficio del enfermo”. (12)

Principio de autonomía y toma de decisiones informadas

Una paciente debe ser informada de la fase concreta del proceso diagnóstico o terapéutico en que se encuentra, así genera deseo implícito en el principio de autonomía de proceder a decidir con cierto acercamiento al proceso libre de toma de decisiones. También se eliminarían con ello las ambigüedades e interpretaciones subjetivas que en ocasiones pueden hacer pensar a la paciente que tiene una opción concreta de tratamiento que no es tal. Un modelo actual de práctica médica recomendado asume la falta de creencia de ciertos profesionales a informar y las

dificultades específicas para hacerlo que, pese a todo, y con ciertas excepciones, siguen subsistiendo en nuestra área de conocimiento. El uso de modelos erróneos de las premisas bioéticas es para los casos donde no sea posible comprobar la libertad e información de una paciente, como es el caso de ciertas aplicaciones específicas en ginecología y obstetricia.

La autonomía de la paciente ha sido reconocida como un derecho primordial, ya que la decisión bien informada se fundamenta en la autonomía y la toma compartida de decisiones, que deben ser libres y realizarse de acuerdo con la información correcta. Las pacientes se hacen plenamente responsables de estas decisiones, sin perjuicio de que se adopten a través de acuerdos con los profesionales y de forma compartida. La autonomía personal presupone respetar a los demás y “el respeto a las convicciones morales de las pacientes”. Por todo ello, la toma de decisiones por parte de profesionales en supuestos momentos de incapacidad debe fundamentarse en la interpretación de este supuesto (temporal o permanente). (12)

Principios de beneficencia y no maleficencia

La práctica médica debe orientarse por los principios fundamentales de la ética biomédica, entre ellos la beneficencia y la no maleficencia, que exigen actuar en favor del bienestar del paciente y evitar causar daño. En el contexto de la atención obstétrica, estos principios adquieren especial relevancia, dado que las decisiones clínicas impactan simultáneamente en dos vidas: materna y fetal.

El principio de beneficencia legitima la intervención médica en situaciones complejas, especialmente cuando se han agotado otras alternativas, y busca maximizar los beneficios para el paciente. Sin embargo, las prácticas obstétricas rutinarias que no cuentan con respaldo científico sólido pueden entrar en conflicto con este principio. Por ejemplo:

Episiotomía: esta intervención quirúrgica debe reservarse exclusivamente para casos en los que esté claramente indicado. Su uso indiscriminado ha demostrado aumentar la morbilidad perineal, el dolor posparto y limitar la movilidad pélvica, lo cual contradice el ideal de un parto respetado y saludable.

Maniobras para la distocia de hombros: aunque sea necesario en situaciones de emergencia, deben emplearse únicamente cuando las técnicas menos invasivas hayan fallado. La prioridad debe ser evitar intervenciones que comprometan la integridad física de la madre o del recién nacido.

Uso de medicamentos durante el embarazo y la lactancia: la información sobre tratamientos farmacológicos debe proporcionarse de forma clara, actualizada y basada en la evidencia, priorizando el principio de beneficencia para proteger al binomio madre-hijo de posibles efectos adversos.

Inducción del parto sin indicación médica: cuando se lleva a cabo por conveniencia o razones no clínicas, se vulnera tanto la autonomía como la integridad física de la paciente, además de exponerse a riesgos innecesarios como parto prolongado, sufrimiento fetal o cesárea de urgencia.

El principio de no maleficencia, formulado en su expresión clásica como *primum non nocere* (“lo primero es no hacer daño”), impone el deber ético de abstenerse de causar daño directo o indirecto al paciente, ya sea por acción o por omisión. A diferencia de la beneficencia, que promueve hacer el bien, la no maleficencia exige una cautela activa frente al riesgo de daño innecesario. (13)

Ejemplos claros de violación de este principio en el ámbito obstétrico incluyen:

La práctica de tactos vaginales excesivos o sin justificación clínica durante el trabajo de parto, que no solo son invasivos y dolorosos, sino que también aumentan el riesgo de infecciones, generan incomodidades innecesarias y vulneran la dignidad de la paciente.

La administración de fármacos uterotónicos sin una adecuada monitorización fetal, que puede derivar en hiperestimulación uterina, sufrimiento fetal o incluso ruptura uterina, constituyendo un daño prevenible.

El retraso injustificado en la atención de una urgencia obstétrica, como en el caso de una preeclampsia severa o un desprendimiento prematuro de placenta, puede tener consecuencias fatales tanto para la madre como para el feto, representando una omisión grave del deber de no causar daño.

En suma, toda actuación clínica debe sustentarse en la mejor evidencia disponible y en un juicio ético que considere el resultado esperado, los valores, derechos y el bienestar integral de las personas involucradas. Tanto la beneficencia como la no maleficencia deben analizarse de forma conjunta, ya que no se trata únicamente de procurar el bien, sino de evitar cuidadosamente el mal que puede derivarse de prácticas poco justificadas o negligentes.

Principio de justicia y equidad

La justicia o equidad son aplicables en los diferentes ámbitos asistenciales. A nivel de políticas de salud pública, el Estado ha de implementar estrategias tendientes a mejorar el bienestar de la población y a reducir las desigualdades. A nivel de planificación sanitaria, ha de asignar recursos con criterios de necesidades, eficiencia y equidad. A nivel microeconómico, el profesional ha de distribuir los recursos personales y materiales con criterios de eficiencia y equidad.

El principio de justicia se refiere a la obligación de tratar a todas las personas con equidad, garantizando una distribución justa de los recursos y oportunidades en salud. En ginecología y obstetricia, cobra relevancia debido a las desigualdades estructurales que enfrentan muchas mujeres en el acceso a servicios de salud sexual y reproductiva.

La justicia en este contexto implica asegurar que todas las pacientes, sin importar su origen étnico, nivel socioeconómico, religión, orientación sexual o condición migratoria, reciban atención de calidad y oportuna. También significa priorizar la atención de quienes se encuentran en situaciones de mayor vulnerabilidad, como adolescentes, mujeres con discapacidad o víctimas de violencia de género.

Además, exige revisar críticamente la asignación de recursos sanitarios: desde el acceso a tecnologías de reproducción asistida hasta la disponibilidad de anticoncepción o cuidados obstétricos de emergencia. Las políticas públicas y prácticas clínicas deben diseñarse y evaluarse con criterios de equidad, transparencia y rendición de cuentas.

Principio de confidencialidad y consentimiento informado

La confidencialidad y el consentimiento informado son pilares éticos esenciales en la práctica ginecoobstétrica. La primera implica el deber del profesional de proteger la información médica de la paciente, asegurando que esta no sea divulgada sin su autorización, salvo en situaciones legalmente justificadas o de riesgo para terceros. (14)

En ginecología y obstetricia adquiere especial relevancia, dado que muchas consultas abordan temas íntimos y sensibles relacionados con la sexualidad, fertilidad, embarazo, infecciones de transmisión sexual o violencia de género. Respetar la confidencialidad fomenta una relación de confianza, reduce el temor a ser juzgada y favorece una comunicación abierta entre paciente y profesional.

Por su parte, el consentimiento informado se refiere al proceso en donde la paciente recibe información clara, completa y comprensible sobre su diagnóstico, opciones terapéuticas, riesgos, beneficios y alternativas, permitiéndole tomar decisiones libres y autónomas sobre su atención médica.

En ginecología y obstetricia, este proceso debe ser especialmente cuidadoso y empático. Intervenciones como la colocación de un dispositivo intrauterino, una cesárea, una biopsia endometrial o un aborto voluntario requieren un consentimiento explícito, libre de coerción y adaptado al nivel de comprensión de la paciente. El consentimiento no es un documento aislado, sino una práctica ética basada en la escucha activa, el respeto y la corresponsabilidad.

Garantizar la confidencialidad y el consentimiento informado es una obligación profesional. Además, es una expresión concreta del respeto a la autonomía, la dignidad y los derechos humanos de las mujeres.

Ética de la reproducción asistida

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) comprenden un conjunto de intervenciones médicas que sustituyen o apoyan los mecanismos naturales de fecundación, con el fin de lograr un embarazo. Entre ellas, se encuentran la inseminación artificial, la fertilización *in vitro* (FIV), la donación de gametos, la criopreservación de embriones y la gestación subrogada. Estas técnicas representan un gran avance para personas con infertilidad, pero también plantean interrogantes bioéticos relevantes.

Los conflictos éticos derivados de la reproducción asistida giran en torno a la manipulación de gametos y embriones, la selección genética, el uso de técnicas invasivas, los derechos de los futuros hijos, el anonimato del donante y el destino de los embriones criopreservados. La evaluación bioética debe equilibrar el respeto por la dignidad humana, la autonomía de la pareja y la responsabilidad médica.

Uno de los temas más debatidos es la selección embrionaria, especialmente cuando se realiza para evitar la transferencia de embriones con alteraciones genéticas. Si bien su propósito principal es prevenir enfermedades graves, surge el dilema de si esta práctica pudiera derivar en una forma de selección eugenésica. En muchos casos, se busca únicamente mejorar la probabilidad de éxito del embarazo y proteger al futuro hijo, sin atentar contra la dignidad humana. (14, 15)

Otro aspecto ético fundamental es el destino de los embriones excedentes. Tras un ciclo de FIV, pueden permanecer embriones no implantados que se criopreservan, y que se donan para investigación, se transfieren a terceros o, eventualmente, se destruyen. Ya en 1970, Edwards y Steptoe señalaban la importancia de conservar únicamente los necesarios, priorizando la transferencia de un número limitado de embriones para evitar complicaciones. (16)

Estas decisiones requieren un consentimiento informado exhaustivo y la existencia de marcos legales y éticos claros para evitar abusos, garantizando la autonomía de los progenitores y respetando el valor moral del embrión.

Aspectos éticos en la fertilización *in vitro* (FIV)

La fertilización *in vitro* constituye una técnica central dentro de las TRA, al permitir la unión de gametos fuera del cuerpo humano. Éticamente, desplaza la actividad médica desde el tratamiento de patologías hacia la resolución de una condición existencial: la ausencia de fecundidad. Esto plantea tensiones en torno al inicio de la vida, la reducción embrionaria y la disponibilidad de embriones sobrantes.

Un dilema específico ocurre cuando se transfiere un número elevado de embriones y se produce una gestación múltiple. En tales casos, puede indicarse la reducción embrionaria, que, aunque legal en algunos países, conlleva implicaciones éticas profundas al eliminar uno o más embriones viables.

El proceso de atención ética debe comenzar desde la consulta preconcepcional. En esta etapa, el médico debe proporcionar un diagnóstico realista de las probabilidades de éxito del tratamiento, ya sea con coito programado, estimulación ovárica, FIV u otras técnicas. Este acompañamiento está alineado con el principio de justicia, al garantizar que las decisiones clínicas se sustenten en equidad, respeto y evidencia. (17)

La consulta también debe crear un vínculo terapéutico sólido con la pareja, promoviendo una toma de decisión informada, consciente de las implicaciones emocionales, económicas y sociales del tratamiento. Los sentimientos de ansiedad, ambivalencia, tristeza, esperanza y desgaste emocional son frecuentes en estas parejas; requieren atención personalizada por parte del equipo médico.

Además, los factores emocionales tienen un impacto directo en los resultados del tratamiento. Por ello, deben ser evaluados rigurosamente desde el inicio, con apoyo psicológico oportuno, para aumentar el bienestar de la pareja y reducir el abandono terapéutico. (18)

Ética de la donación de gametos y embriones

La donación de gametos (óvulos o espermatozoides) y de embriones plantea múltiples interrogantes éticos vinculados con el anonimato, el consentimiento, la filiación, el destino de los embriones y el derecho a la información de los futuros hijos. En muchos casos, la decisión de donar está orientada al beneficio de terceros, pero debe estar enmarcada por principios bioéticos claros.

Desde una perspectiva ontológica, un gameto no fecundado no es considerado un ser humano, ni en términos biológicos ni filosóficos. Sin embargo, su uso en la procreación de un nuevo ser humano implica consecuencias éticas significativas. Por ello, la donación debe ser voluntaria, altruista y contar con el consentimiento informado del donante, reconociendo la posibilidad de uso reproductivo y los límites legales de esa donación. (19)

Una de las preocupaciones frecuentes es la falta de información a los receptores sobre la procedencia del gameto o embrión. Aunque en algunos sistemas de salud se considera innecesario revelar esta información -de forma análoga a las transfusiones sanguíneas-, los estándares bioéticos actuales promueven la transparencia parcial, el consentimiento de ambas partes y la posibilidad futura del hijo de acceder a ciertos datos del donante, si así lo desea.

El destino de los embriones criopreservados representa otro dilema. Puede ser incierto cuando no hay directrices claras sobre su uso futuro, donación a terceros, destrucción o utilización en investigación. El número de embriones generados por ciclo de FIV debería estar sujeto a límites éticos y médicos razonables, con la finalidad de reducir la necesidad de eliminarlos o congelarlos indefinidamente. En muchos centros no se ofrece a la pareja toda la información sobre cuántos se obtuvieron ni cuál será su destino, lo que contradice los principios del consentimiento informado y transparencia clínica. (18)

En todos los casos, el marco ético debe estar basado en la normativa de la ética en investigación y en la atención clínica, respetando la dignidad del futuro hijo, los derechos de la pareja y la integridad del donante.

Ética en la atención del embarazo y parto

La atención del embarazo y parto exige un abordaje ético integral, donde se equilibren la autonomía de la mujer, la protección del feto, el bienestar emocional y el respeto por la diversidad de valores. El profesional tiene el deber de informar con claridad hasta donde le sea posible, pero también de saber cuándo ciertos datos -como diagnósticos inciertos o pronósticos ambiguos- podrían generar angustia innecesaria o comprometer la confianza en la relación médico-paciente. (19)

Es fundamental desarrollar habilidades de comunicación empática, evitar tecnicismos excesivos, y adaptar la información al nivel de comprensión de la paciente. Estas competencias no solo mejoran la experiencia de atención, también son una expresión del respeto a la dignidad y la autonomía de la mujer.

Durante el parto, el equipo médico -obstetra, enfermera, partera y neonatólogo- tiene responsabilidades compartidas. El obstetra debe velar por el desarrollo adecuado del parto, pero una vez nacido el bebé, el neonatólogo asume la atención del recién nacido, cuya personalidad jurídica es distinta a la de la madre. La ética exige que estas responsabilidades se comuniquen con claridad y que no se diluya la responsabilidad en la atención posparto.

La objeción de conciencia es otro aspecto relevante. La Asociación Estadounidense de Obstetricia y Ginecología (ACOG) establece que si un profesional se rehúsa a realizar procedimientos médicamente indicados y legalmente permitidos (como la anticoncepción de emergencia o el aborto legal), incurre en una forma de mala *praxis* si no garantiza una atención alternativa oportuna. (20)

El aborto, voluntario o terapéutico, no debe considerarse un fracaso del acto médico. Se estima que más del 80 % de los abortos espontáneos tempranos se deben a alteraciones cromosómicas que imposibilitan la viabilidad fetal. Desde una perspectiva bioética, la atención de estas situaciones debe realizarse con respeto, contención emocional y sin juicios morales.

Es fundamental distinguir entre aborto terapéutico, realizado para preservar la vida o la salud de la mujer, y aborto voluntario, que responde a una decisión autónoma en el marco de la legalidad. En ambos casos, la objeción de conciencia debe regularse, no como una forma de exclusión de responsabilidad, sino como un derecho profesional compatible con la obligación de derivar adecuadamente.

La ética obstétrica demanda actuar con empatía, claridad, tolerancia y respeto a la diversidad de creencias y decisiones, garantizando siempre una atención centrada en la persona y en el principio de no maleficencia.

Ética en la investigación en ginecología y obstetricia

La investigación en ginecología y obstetricia ha resultado en beneficios específicos para la salud de las mujeres. El hecho de que un óvulo fecundado sea una persona única, genéticamente distinta, es una creencia aceptada solo por una minoría de la población y no ha impedido la realización de las técnicas de fertilización *in vitro*. El diagnóstico prenatal (DPN) plantea numerosos aspectos éticos, desde el “uso adecuado” de la tecnología hasta cuestiones relacionadas con la terminación del embarazo basado en el diagnóstico pre-implantacional (DPI). Sin embargo, el uso del Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGPI) como estrategia en la prevención de enfermedades hereditarias, así como la selección de embriones donantes de células de la línea germinal, no plantea ningún aspecto ético, pero es un claro ejemplo de la velocidad del desarrollo técnico que no es acompañado por una reflexión ética. (20)

Principios éticos en la investigación clínica

Los principios éticos en la investigación clínica con seres humanos que deben ser cumplidos se enuncian en la Declaración de Helsinki, aprobada en su última revisión realizada y adoptada en octubre de 2024 durante la 68ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM).

Los principios son fácilmente extrapolables a la experimentación con seres humanos en general. En primer lugar, toda la investigación debe estar sustentada por una revisión de un comité ético. Todos los trabajos que presenten los residentes a las sesiones clínicas deberán haber pasado por la aprobación del Comité de Ética e Investigación o en su defecto de la Comisión Clínico Científica. En segundo lugar, los protocolos de los proyectos deben ser aprobados por Comités de Ética de Investigación con seres humanos (CEI) independientes e imparciales. En tercer lugar, la investigación debe ser concebida de acuerdo con criterios científicos y éticos. La supervisión valora el marco legal y ético de la actividad médica (fundamento del derecho, leyes al respecto, normas deontológicas, etcétera). Estas son fundamentales antes de emprender cualquier proyecto, la petición de autorización y el informe a los elementos implicados en la investigación, que serían tres: pacientes, comunidad científica y sociedad. (20)

El desarrollo de estudios en ginecología y obstetricia enfrenta problemas éticos, en primera, debido a que las leyes que rigen la reproducción, así como el manejo de la gestación, son muy recientes con relación al resto de las leyes del derecho privado. A ello se le añade que la ética religiosa es menos clara respecto de enfermedades clásicas, en donde la actuación médica es más evidente, y por ello sus principios son menos conocidos. (20)

Consentimiento informado en la investigación con mujeres embarazadas

La participación de mujeres embarazadas en estudios clínicos y biomédicos plantea desafíos éticos específicos, especialmente en lo concerniente al consentimiento informado. Desde una perspectiva obstétrica tradicional, suele prevalecer el interés por la protección del feto, a veces incluso subordinando los derechos y decisiones de la madre. Esta tensión entre los intereses maternos y fetales exige una reflexión bioética cuidadosa.

El consentimiento informado es un proceso continuo, no meramente documental, mediante el cual la mujer embarazada recibe información clara, suficiente y comprensible sobre la naturaleza de la investigación, sus objetivos, los riesgos potenciales para ella y para el feto, los posibles beneficios, y la libertad de retirarse en cualquier momento sin represalias ni afectaciones a su atención médica. (22)

Cuando existen riesgos significativos para la madre, el feto o ambos, debe aplicarse el principio de precaución, priorizando el bienestar y la seguridad del binomio materno-fetal. La ética no justifica la participación en estudios que puedan causar un daño desproporcionado o innecesario. La tesis consecuencialista, en este

contexto, puede ser útil para evaluar los posibles beneficios sociales y científicos de la investigación, pero nunca debe imponerse sobre la dignidad y los derechos fundamentales de la mujer.

Además, debe respetarse la capacidad de decisión de la mujer gestante como sujeto autónomo, sin imponerle decisiones basadas únicamente en intereses institucionales, gremiales o técnicos. Las investigaciones deben estar diseñadas de modo que reduzcan al mínimo la exposición a riesgos y que su participación no conlleve una carga ética o emocional innecesaria.

Cualquier proyecto de investigación que involucre mujeres embarazadas debe ser aprobado por un comité de ética independiente y cumplir con normas internacionales como la Declaración de Helsinki, que exige especial protección para poblaciones vulnerables, sin excluirlas injustificadamente de los beneficios del conocimiento científico.

Dada la importancia de la ética y el canon profesional en medicina, ginecología y obstetricia, los tratamientos para patologías que afectan a las mujeres en periodo de gestación mantienen peculiaridades éticas especiales. (21)

Ética en la publicación de resultados de investigación

La publicación científica constituye el último eslabón en el proceso de investigación biomédica y está sujeta a estándares éticos estrictos. La veracidad, transparencia, responsabilidad y respeto a los participantes son principios que deben regir todo proceso de difusión del conocimiento. En ginecología y obstetricia, estos principios adquieren especial relevancia dada la vulnerabilidad inherente de las mujeres embarazadas y de otras poblaciones sensibles, como adolescentes, mujeres con discapacidad o en contextos de violencia. (21)

Uno de los aspectos más importantes es garantizar que los datos publicados provengan de investigaciones legítimas, éticamente aprobadas y debidamente consentidas. Cualquier estudio que involucre mujeres embarazadas debe contar con el consentimiento informado de la madre, del padre o tutor cuando la legislación lo permita; resguardando la autonomía de la mujer gestante. Este consentimiento debe ser libre, voluntario y sin coerción, especialmente en contextos de dependencia médica o social.

La confidencialidad de las participantes es otro principio clave. En las publicaciones, se debe evitar cualquier dato que permita la identificación directa o indirecta de la paciente, incluso en imágenes clínicas o narrativas de casos. La publicación de resultados debe proteger la intimidad, el derecho a la privacidad y el respeto por la dignidad de quienes participaron en el estudio.

Asimismo, debe evitarse cualquier forma de manipulación de resultados, omisión de datos o presentación sesgada de los hallazgos, prácticas que constituyen fraude científico y atentan contra la integridad académica. Esto incluye el plagio, la invención de datos, el reciclaje de textos sin citar adecuadamente y la omisión de autorías legítimas. (22)

En el campo obstétrico, la publicación de intervenciones o terapias experimentales requiere especial prudencia, ya que su uso prematuro o mal interpretado puede influir en decisiones clínicas sensibles o generar falsas expectativas. La comunicación de hallazgos debe ser precisa, contextualizada y acompañada por las limitaciones metodológicas del estudio.

También se debe respetar el derecho de los autores a ser reconocidos por su contribución intelectual, así como la obligación de los editores y revisores de actuar con imparcialidad y confidencialidad. Las referencias bibliográficas deben actualizarse, citarse correctamente y utilizarse para enriquecer el trabajo sin caer en la repetición mecánica o en la autoatribución indebida.

Finalmente, toda tesis, artículo o informe de investigación debe ser presentado como una contribución original al conocimiento científico. Si se reproducen ideas o datos de otros autores, debe hacerse con el debido permiso, respetando los límites legales y éticos de las citas textuales, y con una correcta atribución de la autoría. (6)

Ética en situaciones especiales

El afrontamiento eficaz y ético de una situación, como las descritas, requiere que el especialista no descuide de sus obligaciones personales o profesionales. La necesidad manifiesta de actuar, de acuerdo con estas circunstancias, no puede usurpar a las demás obligaciones éticas que rigen nuestras vidas. Cuando una mujer fértil desarrolla una enfermedad potencialmente letal, es probable que se vea afectada por precipitadas decisiones familiares y del equipo médico, y a ella únicamente se le informa del diagnóstico, medio de adopción o realización de un acto terapéutico que pone en peligro su vida o la de su futuro hijo.

La terminación del embarazo en la paciente gestante de cáncer no constituye por sí solo un acto éticamente abominable, más bien el hecho de que ocurra en la paciente embarazada puede plantear dilemas para el ginecobstetra. Este diagnóstico implica el establecimiento de la enfermedad terminal y en muchos otros casos, la ocurrencia de cierto grado de progresión o recaída del tumor. Los pacientes tienen una variedad de respuestas respecto al diagnóstico y manejo de un cuadro de neoplasia maligna durante el curso del embarazo. Estas reacciones son impredecibles y varían con la actitud personal hacia la vida, las circunstancias familiares, la comunidad inmediata y el medioambiente social más general. (23)

Ética en el manejo del embarazo en adolescentes

Las adolescentes embarazadas en la actualidad son, con mayor frecuencia, menores de 15 años. El consentimiento informado debe ser franco, claro, competente y voluntario. En México, y bajo el supuesto de que los adolescentes sean competentes para tomar decisiones, se busca limitar deliberadamente los conflictos de interés y los involuntarios contra la autonomía. El fenómeno del embarazo en adolescentes es la consecuencia de una serie de problemas y situaciones que, aisladas o juntas, provocan conflictos en la persona que los genera. En el aspecto gineco-obstétrico: la edad de la menarca es cada día más temprana, siendo común que las relaciones sexuales se inicien poco después de empezar la adolescencia, su frecuencia, sin control natal en jóvenes, es muy elevada y la posibilidad de ovulación antes de la segunda regla es importante. (24)

Ética en el manejo del embarazo en mujeres con discapacidad

El *embryo longinquum*, dentro del catecismo clásico, hace referencia a los tiempos de gestación, pero resulta difícil aplicarlo al momento en que la persona tiene la capacidad de autodeterminarse. El sentido común médico consiste, entre otros elementos, en respetar la capacidad del paciente. Esta es una máxima repetida en innumerables códigos, manifiestos, reglamentos y otras categorías de documentos éticos o deontológicos.

En casi todos los códigos de ontología clínica, se considera que los profesionales sanitarios no deben dañar la vida de la persona. Por ello, resulta muy arriesgado plantear alguna opinión sobre la interrupción del embarazo en fetos que pudieran ser hijos de madres con limitaciones psíquicas sin tener una información sólida sobre la motivación de dicha opción. La mayoría de los códigos de deontología profesional, ni aquellos de ética asistencial, obligan a llevar a cabo todas las posibles actuaciones terapéuticas, ni a adoptar con la misma complacencia todas las opciones técnicas que estén al alcance del médico o de la institución, y ni tan siquiera a respetar, en todas las circunstancias, la presunción de la validez por el paciente de las propuestas que recibe.

Ética en el manejo del embarazo en situaciones de violencia de género

La violencia de género (VG) afecta la salud a nivel individual, causando severas secuelas en las mujeres y niños que la sobreviven. La violencia familiar o conyugal (VFC) y la VG son patologías que resultan de procesos histórico-culturales en los cuales las desigualdades y la intolerancia familiar -en especial las de género- predomina.

Estamos asistiendo a lo que caracteriza como “la debacle supervisada por el género masculino”, donde los varones tienen una vez más el monopolio de la dominación, y su acción inequívoca responde mayoritariamente a sus intereses en beneficio individual y particular. Los factores causales de la conducta delictiva y violenta de los hombres se relacionan con problemas que luego, de cómo se desenvuelven la interpretación, juegan entre la desigual distribución de los bienes materiales e intangibles, con la pobreza material y simbólica, con las nuevas formas de distribución más virulentas de la poca riqueza existente con el individualismo, al principio generador de libre competencia que justifica que cada quien se gane lo suyo y, luego, como requisito necesario para poder explotar a los otros. (25)

La herramienta predictiva en situaciones de violencia se emplea debido a que médicos y pacientes no reconocen que sufren y ejercen violencia mutuamente. Si se pregunta directamente sobre violencia en la misma consulta, puede llevar a la paciente a romper la relación, dejándola con su problema. Debe hacer constar, tanto en la historia clínica como en la receta: no debajo de “sospecha”, que automáticamente devalúa el diagnóstico, provocando confusión en etapas legales o posteriores situaciones de violencia, a muchas de las pacientes. Se priorizará la confidencialidad. Si a petición de la paciente se informa sobre su situación, se garantizará que ella esté informada previo a dicha divulgación. (25)

Desafíos éticos actuales en ginecología y obstetricia

La maternidad subrogada ha sido motivo de reflexión. Se trata de la gestación por sustitución, en donde una mujer funge como madre gestacional del hijo de otra persona, es decir, los vientres de alquiler. En México, la postura emitida por los Comités de Ética de las Sociedades Científicas (CEMSCs), en general es desfavorable a la adopción de este procedimiento. Estudios recientes revelan que las mujeres que han participado en estas intervenciones presentan un alto grado de insatisfacción, con un nivel elevado de ansiedad y rechazo por haber entregado a sus hijos. Otros estudios respecto a estos procedimientos plantean si existe perturbación en la vida psicoemocional de los participantes a largo plazo, así como en la de los niños gestados. Ahora bien, existen opiniones conservadoras y liberales en conflicto.

Matrimonio homoparental

La evolución social está generando diversos cambios en el ámbito de la familia, entre los que destaca la posibilidad de que matrimonios compuestos por personas del mismo sexo puedan, a través de técnicas de reproducción asistida (TRA), gestar y dar a luz a sus propios hijos genéticos. Ahora bien, esta realidad no está exenta de polémica, puesto que puede entenderse que este proceso es una marginación positiva hacia los colectivos afectados por la imposibilidad de reproducción espontánea, o discriminación negativa por otros (prohibición en algunos países). En cambio, un aspecto que no genera discusión es que el procedimiento debe ser éticamente correcto e incluso recomendable. (26)

Intervenciones médicas de alto costo y acceso equitativo

A modo de ilustración, se pone el caso de una mujer joven que tiene aún muchos años por vivir y, que, debido a la incontinencia urinaria, no tiene una calidad de vida adecuada. El costo de una operación con banda, que resuelve definitivamente su problema y le devolvería su vitalidad (salud no solo es la ausencia de enfermedad, sino el bienestar biopsicosocial) es bastante elevado. Es una operación de alta tecnología. Aumentar el acceso a la operación, disminuyendo sustancialmente el límite de edad y los criterios de elección es, como mínimo, negligente, tanto en lo ético como en lo legal. Pero hay que hacerlo de alguna manera. ¿Cómo resolverlo? El URM es el cambio de conducta (paradigma) o de “adaptación” (no fundamentado) al abuso (fundamentado). (26)

Inteligencia artificial y ética en la práctica clínica

Muchos autores consideran que el desarrollo de la inteligencia artificial (IA) no ha ido acompañado por una reflexión ética adecuada sobre su propósito (moralidad de los *plug-in*). A la par que, preocupados por un futuro inmediato y morboso, señalan aspectos esenciales, como el entendimiento de estos algoritmos por parte de los profesionales o el miedo a la interferencia corporativa en las decisiones clínicas, así como las implicaciones éticas de los profundos cambios sanitarios y humanos que conllevan. La comunicación médico-paciente tiene, sin duda, una dudosa compatibilidad con la aplicación de la IA. Además de la predicción de enfermedades óseo-musculares o metabólicas a través de modelos entrenados con IA, algunos agentes (más orientados a la comercialización de productos eugenésicos que a nuestro campo) ya proponen la implantación de estos algoritmos en el proceso de estudio y selección de embriones, asegurando, según diferentes estudios de alto nivel de evidencia, mediante una predicción, en algunos casos superada, de la presentación fetal en el momento del parto. (27)

La regulación (ética y legal) de la IA es un tema urgente y amplio. El objetivo de este capítulo es exponer algunos aspectos de interés para la especialidad en ginecología y obstetricia. Ya en 1988, Joseph Weizenbaum, experto en IA, advirtió que la máquina podría tomar decisiones equivocadas. Hoy en día, la medicina basada en la evidencia y, por tanto, la claridad y precisión de las bases de datos de la IA “son todas muy relativas. La medicina se basa más en la incertidumbre que en la certeza.

Ética en la atención de minorías étnicas y culturales

La labor competente requiere de una continua flexibilidad. Tratar personas procedentes de estos grupos obliga al médico a cuestionar y revisar la universalidad de ciertos patrones occidentales implícitos en la atención clínica. Es una magnífica ocasión de polemizar sobre una de las cuestiones éticas más inquietantes en la medicina y, más en particular, en la ginecología obstétrica: la belleza de la diversidad de culturas frente a la necesidad del universalismo que ofrezca referencias válidas para obstetricia y ginecología y la deontología del colectivo médico. (28)

Referencias

1. Zamudio DA. Sentido de vida y salud mental. Rev de Invest en Psicología [Internet]. 2021; 24 (2): 183-192. Disponible de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8245828>
2. Chávez DA. La derrota del derecho en América Latina. Siete tesis, de Roberto Gargarella. Buenos Aires: Siglo XXI Editores Argentina, 2020. Revista Jurídica Derecho [Internet]. 2020; 9 (13): 147-150. Disponible de: http://www.scielo.org/bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2413-28102020000200013
3. Portal LN, García M, Perdomo L, Duarte Y. Valores desde la bioética en la formación del profesional de salud, basada en competencias. Edumecentro [Internet]. 2022; 14. Disponible de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-28742022000100062
4. López LE, Zuleta GL. El principio de beneficencia como articulador entre la teología moral, la bioética y las prácticas biomédicas. Franciscanum. Revista de las Ciencias del Espíritu [Internet]. 2020; 62 (174): 1-30. Disponible de: <https://doi.org/10.21500/01201468.4884>
5. Munna AS, Kalam MA. Teaching and learning process to enhance teaching effectiveness: a literature review. International Journal of Humanities and Innovation (IJHI) [Internet]. 2021; 4 (1): 1-4. Disponible de: <https://doi.org/10.33750/ijhi.v4i1.102>
6. Ginis KA, Van der Ploeg HP, Foster C, Lai B, McBride CB, Ng K, et al. Participation of people living with disabilities in physical activity: a global perspective. The Lancet [Internet]. 2021; 398 (10298): 443-55. Disponible de: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01164-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01164-8)
7. Sánchez GS, Bezhold GA, Farnós IA. Ética en investigación: de los principios a los aspectos prácticos. Anales de Pediatría [Internet]. 2023; 99 (3): 195-202. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.06.005>
8. Hope T. Ética médica: una breve introducción [Internet]. USA: Oxford University Press; 2004. 170 p. Disponible de: <https://dokumen.pub/medical-ethics-a-very-short-introduction-1stnbsped-9780192802828-9781429459587-0192802828.html>
9. Vinatea, M. Ideas hipocráticas en el Tratado sobre el garrotillo del doctor Figueroa (Lima, 1616). Hipogrifo. Revista de Literatura y Cultura del Siglo de Oro [Internet]. 2022; 10 (2): 619-632. <https://doi.org/10.13035/h.2022.10.02.38>
10. Bohórquez JD. De la ciudad enferma. Platón e Hipócrates. Discusiones Filosóficas [Internet]. 1 de julio 2020; 21 (37): 93-113. <https://doi.org/10.17151/difil.2020.21.37.6>

11. Pascual Gargallo L. Formando para prevenir y responder a la violencia obstétrica: un programa para personas voluntarias de El Parto es Nuestro [tesis de maestría en Internet]. España: Universitat Jaume – Universitas Miguel Hernández; 2022. Disponible de: https://www.observatorioantropologiamedica.org/_files/ugd/14f6db_29a7e64356884d0980cc361b6e055e70.pdf
12. Duré E, Miranda A, Moreno C. Reflexiones en torno a las experiencias de cuidado en tres Servicios del Hospital Eva Perón de San Martín, Argentina. *Margen: Revista de Trabajo Social y Cienc Soc* [Internet]. 2023; (108): 1-12. www.margen.org/2Fsuscri/2Fmargen108/2FMoreno-108.pdf&embedded=true&chrome=false&dov=1
13. Gómez J, Cabrera-Lozada C, Figallo CC, Robayo Y, Faneite P. Bioética Latinoamericana en Salud Pública. Colección Razetti [Internet]. 2023; 27 (1): 139-177. https://www.researchgate.net/publication/370254887_Bioetica_latinoamericana_en_salud_publica
14. Eriksen S, Schipper EL, Scoville-Simonds M, Vincent K, Adam HN, Brooks N, et al. Adaptation interventions and their effect on vulnerability in developing countries: Help, hindrance or irrelevance?. *World Development* [Internet]. 2021; 141: 105383. <https://doi.org/10.1016/j.worlddev.2020.105383>
15. Duraku ZH, Hoxha L. The impact of COVID-19 on education and on the well-being of teachers, parents, and students: Challenges related to remote (online) learning and opportunities for advancing the quality of education. En *Impact of COVID-19 on Education and on the Well-Being. Implications for Practice and Lessons for the Future* [conferencia]. 2020: 17-45. Faculty of Philosophy, University of Prishtina. Disponible de: https://www.researchgate.net/publication/341297812_The_impact_of_COVID-19_on_education_and_on_the_well-being_of_teachers_parents_and_students_Challenges_related_to_remote_online_learning_and_opportunities_for_advancing_the_quality_of_education
16. Aicardo S, Restrepo JF. Derecho fundamental a una muerte digna en Colombia. Una corrección jurisprudencial a la omisión legislativa. *Revista Derecho del Estado* [Internet]. 2024; 59: 35-64. Disponible de: <https://doi.org/10.18601/01229893.n59.02>.
17. Vela MA. Salud mental como derecho fundamental: estatus, posiciones jurídicas y garantías jurisdiccionales reforzadas. *Opinión Jurídica* [Internet]. 2022; 21 (44): 80-102. Disponible de: <https://doi.org/10.22395/ojum.v21n44a5>
18. Macahuachi MP, Guevara Y. Legalización de la eutanasia: Un análisis del derecho a la libertad y la dignidad en pacientes terminales en el contexto peruano. Estudios y perspectivas. *Revista Científica y Académica* [Internet]. 2025; 5 (1): 765-782. Disponible de: <https://doi.org/10.61384/r.c.a.v5i1.878>

19. Mora Gómez, LX. Responsabilidad civil por el sometimiento a riesgos injustificados en la actividad médica [tesis de maestría]. Colombia: Universidad Externado de Colombia; 2022. 36 p. Disponible de: <https://doi.org/10.57998/BDIGITAL.HANDLE.001.13121>
20. Psyhyrembel W. Obstetricia práctica. Berlín: De Gruyter; 1958.
21. Salazar O. La (in) trascendencia constitucional de la perspectiva de género: Reflexiones a partir de las dos decisiones del Comité CEDAW condenatorias de España. *Rev Der Pol* [Internet]. 2021; 111: 77-108. Disponible de: <https://doi.org/10.5944/rdp.111.2021.31054>
22. Moreno JA. Violencia obstétrica. ¿Es el término, o sus implicaciones? *Rev Conamed* [Internet]. 2023; 28 (3): 148-154. Disponible de: <https://doi.org/10.35366/113067>
23. García FR. Bioética y profesionales sanitarios en el abordaje de la pandemia provocada por COVID-19 en España. *Revista Iberoamericana De Bioética* [Internet]. 2020; 13: 1-14. Disponible de: <https://doi.org/10.14422/rib.i13.y2020.008>
24. Colegio Colombiano de Psicólogos. Deontología y bioética del ejercicio de la psicología en Colombia. Colombia: El Manuel Moderno; 2022. 400 p.
25. Mesa-Trujillo D, Espinosa-Ferro Y, García-Mesa I. Reflexiones sobre bioética médica. *Rev Méd Electrónica* [Internet]. 2022; 44 (2): 413-424. Disponible de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242022000200413
26. Comité de Bioética de España. Informe del Comité de Bioética de España sobre los aspectos bioéticos de la priorización de recursos sanitarios en el contexto de la crisis del coronavirus. *Persona y Bioética* [Internet]. 2020; 24 (1): 77-89. Disponible de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-31222020000100077
27. García FR. Envejecimiento y aspectos bioéticos de la ventilación mecánica en la enfermedad terminal. *Revista Iberoamericana de Bioética* [Internet]. 2020; (12): 1-12. Disponible de: <https://doi.org/10.14422/rib.i12.y2020.003>
28. Lengua Figueroa CO. Motivación y desempeño laboral en los trabajadores asistenciales del servicio de ginecología y obstetricia, en un hospital de nivel III, 2021 [tesis de maestría]. Perú: Universidad César Vallejo; 2022. 152 p.

Consulta otros títulos dentro del catálogo de Libros UAT del Consejo de Publicaciones en el siguiente enlace:



<https://libros.uat.edu.mx>

 <https://publicaciones.uat.edu.mx>

Equipo editorial

Coordinación: Venancio Vanoye Eligio

Gestión y administración: Jessica Abigail Rodríguez Tinajero, María Teresa Maldonado Sada

Revisión y corrección de estilo: José Luis Énder Velarde García, Jorge Alberto Vázquez Herrera

Diseño y maquetación: Erika González Navarro, Wendy Castillo Cruz, Lorena E. Cortez Rodríguez

Tópicos de ginecología de Jaime Paz Ávila, coordinador,
publicado por la Universidad Autónoma de Tamaulipas y
Editorial Fontamara en septiembre de 2025. La revisión y diseño editorial
correspondieron al Consejo de Publicaciones UAT.

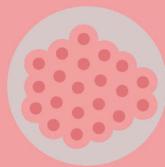
La presente obra aborda aspectos anatómicos y fisiológicos que son parte de la interacción entre el hipotálamo, hipófisis ovario y endometrio. El profesional de la salud requiere diferenciar los mecanismos normales y entender los aspectos fisiopatológicos en las alteraciones del eje hipotálamo- hipófisis-ovario, así como las intervenciones en casos de falta de desarrollo.

El cerebro y el ovario juegan un papel fundamental en la reproducción, por lo que es necesario saber cómo y cuándo el proceso reproductivo cursa con alteraciones, como la infertilidad. La exploración física, así como los estudios de laboratorio y gabinete permiten investigar factores neuroendocrinos, anatómicos e infecciosos involucrados.

Existen patologías como la endometriosis que han ocupado la atención por la cronicidad de los síntomas y su repercusión en la anatomía femenina, afectando la calidad de vida de la mujer.

Por otra parte, el síndrome de ovario poliquístico es una disfunción ovárica de etiología multifactorial y de un espectro clínico variado. En este caso, es muy importante reconocer los factores predisponentes y las diferentes formas de prevención conocidas hasta el momento, como el cáncer endometrial.

Finalmente, todo médico debe conocer los lineamientos éticos para actuar en cada situación frente al paciente. Por ello, el libro aborda la autonomía, beneficencia y no maleficencia en los aspectos ginecológicos. De esta manera, los autores han actualizado y sintetizado la bibliografía de la presente obra.



ISBN UAT: 978-607-8888-90-0

ISBN Fontamara: 978-968-9729-00-6

ISBN: 978-968-9729-00-6



9 786078 888900